UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1974 N°.....

285 LEUCEMIES AIGUES TRAITEES A ALGER
Résultats observés de 1967 à 1972 et premier bilan d'un nouveau schéma (1973 Juin 1974)

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 30 Novembre 1974

par

AMOROUAYECHE Rafia née le 31 Août 1947 à Khenchela

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT : **M. P. COLONNA,** Professeur d'Hématologie.

JUGES :

Melle J.N. BELKHODJA, Maitre de Conférences Agrégé (gynécologie - obstétrique)

Mme R.M. HAMLADJI, Maître de Conférences Agrégé (hématologie)

M. J.P. GRANGAUD, Maître de Conférences Agrégé (pédiatrie)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548212_0028

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1974 N°.....

285 LEUCEMIES AIGUES TRAITEES A ALGER
Résultats observés de 1967 à 1972 et premier bilan d'un nouveau schéma (1973 Juin 1974)

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 30 Novembre 1974

par

AMOROUAYECHE Rafia née le 31 Août 1947 à Khenchela

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT : **M. P. COLONNA,** Professeur d'Hématologie.

JUGES :

Melle J.N. BELKHODJA, Maitre de Conférences Agrégé (gynécologie - obstétrique)

Mme R.M. HAMLADJI, Maître de Conférences Agrégé (hématologie)

M. J.P. GRANGAUD, Maître de Conférences Agrégé (pédiatrie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

S E R M E N T D' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probitè dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

- A LA MEMOIRE DE MON PERE -

A ma mère,

A ma soeur ainée et à son mari
YAHIA BOUROUINA.

Nous les remercions vivement pour
leur aide et nous les assurons de notre profonde affection

A mes frères et soeurs et en particulier

A ABDELATIF.

A toute ma famille.

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur P. COLONNA,
Professeur de clinique hématologique

Nous avons eu le privilège d'effectuer deux longs stages dans son service, en première et en quatrième année de médecine et nous avons eu l'honneur de suivre avec profit ses cours d'hématologie.

Au lit du malade comme en Amphithéâtre, nous avons été profondément marquée par le contenu de son enseignement et ses hautes qualités pédagogiques.

Nous nous sentons comblée d'avoir effectué ce travail sous sa direction; nous lui sommes reconnaissante pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Nous le prions de trouver ici notre admiration, notre gratitude, notre respect et notre fidèle attachement.

A nos Juges

A Mademoiselle le Professeur J.N. BELKHODJA

Nous avons suivi avec profit ses cours d'exellente qualité et devons nos connaissances en gynécologie-obstétrique au stage que nous effectuons depuis une année dans son service.

Nous sommes touchée par l'accueil qu'elle nous a réservé et l'extrême bienveillance avec laquelle elle a accepté de venir juger ce travail.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner notre gratitude et nos plus vifs remerciements

A Madame le Professeur R.M. HAMLADJI

Nous avons été extrêmement sensible à l'intérêt particulier qu'elle a manifesté à notre égard lors de notre stage en gynécologie.

Au lit du malade, à l'occasion de sa visite quotidienne, nous avons été impressionnée par sa conscienne professionnelle et nous avons tiré profit de son expérience.

Elle nous honore aujourd'hui de sa présence en tant que juge de notre travail et nous ne saurons lui témoigner notre gratitude qu'en essayant de prendre exemple sur elle dans l'exercice de notre profession.

A Monsieur le Professeur GRANGAUD,

Son enseignement nous a apporté de précieuses connaissances, tant en Biochimie qu'en Pédiatrie.

Il a accepté avec bienveillance de juger notre travail.

Nous l'en remercions et lui sommes très reconnaissante.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux d'ALGER

A tout le personnel médical et para-médical
de la Clinique Hématologique d'ALGER
et du Service de Gynécologie-Obstétrique
du C.H.U. de BIRTRARIA

A tous les malades.

TABLE DES MATIERES

Pages

I - INTRODUCTION.....1.

II - LES DONNEES ACTUELLES.....3

II.1 - Buts du traitement des leucémies aiguës.....4

II.2 - Définition de la rémission.....6

II.3 - Traitement spécifique de la LAL...8

II.4 - Traitement spécifique de la LAM..25

II.5 - Traitement des complications du S.N.C.....32

III - DONNEES PERSONNELLES.....34

III.1 - Traitement de la LAL.....35

III.1.1 - Traitement au cours des années 1967 à 1972.....35

III.1.2 - Traitement au cours des années 1973 à 1974.....51

III.2 - Traitement de la LAM.....60

III.2.1 - Traitement au cours des années 1967 à 1972.....60

III.2.2 - Traitement au cours des années 1973 - 1974.....73

I V - COMMENTAIRES.....80

V CONCLUSION.....91

BIBLIOGRAPHIE.....93

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.

A	=	adulte
ALGB	:	Acute leukemia Grpap B
E	=	enfant
L A	=	Leucémie aiguë
L A L	=	leucémie aiguë lymphoblastique
L A M	=	leucémie aiguë myeloblastique
N	=	nombre
P.V.	=	perdu de vue
R.C	=	rémission complète
S.N.C	=	Système nerveux central

ABREVIATIONS UTILISEES POUR LES CYTOSTATIQUES

Act. D	:	Actinomycine D	
Ara. C	:	Cytosine arabinoside	
CYCLO	:	Cyclophosphamide	(Endoxan)
DAU	:	Daunorubicine	(Rubidomycine
L.ASP	:	L.Asparaginase	
6.MP	:	6 Mercaptopurine	(Purinethol)
MTX	:	Amethopurine	(Methotrexate)
P et Pred	:	Prednisone	(Cortancyl)
T.G	:	6 Thioguanine	(Thioguanine)
V.C.R.	:	Vincristine	(Oncovin)

E R R A T A

P. 1 - L. 11 :

Lire : seule possible
au lieu de : seuls possibles

P.5 - L. 1 :

Lire quelle qu'en soit au lieu de quelqu'en soit.

P.7 - Tableau I :

Lire ≥ au lieu de /

P.25 - L. 1 :

Lire : II.4. le traitement spécifique de la L A M
au lieu de : II.4.1. - le traitement spécifique de la L A L

P.26- L.9 :

Lire : FREIREICH et KARON

P.29- L.4 :

Lire : en tout début de traitement
au lieu de : en tant que

P.32. - L.6 :

Lire : et en tant que barrière

P.52. - L. 22 :

Lire : 40 % de L A L parmi les 40 cas de LA

I - INTRODUCTION.

Le traitement des leucémies aiguës demeure un problème très actuel. Après les progrès accomplis dans les années 50 et 60, qui ont vu apparaître plusieurs drogues efficaces, mais toujours partiellement, une phase de désenchantement a suivi vers 1968. Les fondamentalistes ont alors pris le relai des pharmacologues, éclaircissant peu à peu des questions de cinétique cellulaire et de défenses naturelles de l'organisme, mais en 1974 encore les travaux théoriques n'ont fait progresser la pratique que très peu. Aussi les essais thérapeutiques cliniques demeurent-ils encore la voie difficile, mais seuls possibles, de progrès.

A la clinique hématologique du Centre Hospitalier et Universitaire d'Alger, 285 malades ont été hospitalisés du 01 - 01 - 1967 au 30 - 06 - 1974. Un schéma thérapeutique à peu près constant a été appliqué de 01- 01- 1967 au 31 - 12 -1972 aux LAL, et un autre aux LAM (sous ce vocable, sont désormais regroupées ici toutes les leucémies aiguës non lymphoïdes).

Après un bilan dressé en 1972 tant en ce qui concerne le traitement spécifique (46) que symptomatique (1), la décision a été prise de modifier ces schémas. Ce sont un bilan des premiers, l'exposé des seconds, et un essai

de comparaison des uns et les autres qui font l'objet du présent travail.

Nous exposerons successivement :

- Les données actuelles sur le traitement des leucémies aiguës,
- Les résultats observés à Alger entre les dates indiquées
- Avant d'en tirer quelques conclusions.

II - LES DONNEES ACTUELLES

Dans ce chapitre nous commencerons par exposer le but du traitement des leucémies aiguës et la définition de la rémission.

Nous présenterons ensuite les données du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, en insistant sur le maintien de la rémission par l'emploi adéquat d'une chimiothérapie appropriée, sur les risques dûs à l'exposition à long terme aux cytostatiques et sur le problème, pos actuellement, de la durée requise du traitement.

Puis nous passerons à l'étude du traitement de la leucémie aiguë myéloblastique où après avoir rapporté quelques résultats obtenus par les schémas thérapeutiques les plus récents, nous nous pencherons particulièremen sur le problème de l'hypoplasie médullaire.

Enfin, nous cloturerons ce chapître par un paragraphe consacré au traitement des atteintes localisées en insistant sur les complications du système nerveux central.

II. I - BUTS DU TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES.

Le traitement des leucémies aiguës implique :

- La normalisation des mécanismes homéostatiques perturbés par la maladie
- La régression de l'envahissement médullaire et extramédullaire par les cellules leucémiques.
- La restauration de l'hématopoïèse normale.
- La prévention d'une rechute cliniquement significative.

Le traitement symptomatique reste d'une importance capitale pour éviter les complications mortelles de la maladie non contrôlée et pour les effets secondaires du traitement. Cependant il ne fait pas l'objet de notre étude et par conséquent, nous ne le développerons pas ici.

Quoique les mesures symptomatiques puissent éviter la mort, la prévention à longue échéance des L A nécessite la réduction de l'activité et du nombre des cellules leucémiques. A cet effet, les agents chimiques antileucémiques doivent être utilisés dans tous les cas.

Quelqu'en soit la modalité le succès du traitement dépend de l'intéraction entre la maladie, l'hôte et la thérapeutique. Un traitement optimal devrait contrôler les cellules leucémiques indépendamment de leur phase dans le cycle cellulaire et en dépit de l'adaptabilité et de la diversité de leur métabolisme interne. Il devrait agir sans entraver les mécanismes normaux de défense de l'hôte ou d'autres fonctions vitales. En définitive, le traitement idéal devrait être spécifique pour l'ensemble du tissu leucémique et atteindre chaque cellule au sein de la population maligne. De plus, cette spécifité et ce degré d'activité doivent persister pendant toute la période du traitement, sans induction, ni sélection de cellules résistantes.

Aucun traitement antileucémique connu ne satisfait ces exigences rigides, et par conséquent les remèdes sont rares et les effets secondaires des drogues de même que le développement des populations résistantes sont communément observés. Cependant il existe un nombre important de modalités thérapeutiques partiellement efficaces, chacune avec ses "forces" et ses "faiblesses".

Le traitement et les recherches cliniques sont tous deux concernés par l'utilisation optimale et l'association de ces agents fascinants, mais défectueux.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

II. 2 - DEFINITION DE LA REMISSION.

Puisque les buts ordinaires du traitement sont :

- l'obtention d'une rémission
- le maintien prolongé de la rémission

un essai de définition de ce terme s'impose.

Il a été arbitrairement défini de manière subtilement différente par différents auteurs. C'est essentiellement une tentative de définir la normalité et de spécifier que les malades porteurs d'une leucémie aiguë devraient atteindre ce point de normalité avant d'être considérés en complète rémission.

On considère quatre catégories de réponses données par :

- la moelle osseuse
- le sang périphérique
- les signes physiques
- les signes fonctionnels

Les critères=hématologiques (Acute Leukemia Group B) de rémission complète et partielle, en cas de L A M sont notés dans le tableau I.

Pour une rémission complète, tous les signes physiques et fonctionnels doivent disparaître au cours du traitement.

Dans une rémission partielle, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques peuvent être hypertrophiés modérément et les signes fonctionnels peu intenses peuvent être présents.

Pour des raisons d'évaluation et de comparaison des effets des cytostatiques, une certaine rigidité dans la définition de la rémission est nécessaire.

CRITERES	REMISSION COMPLETE	REMISSION PARTIELLE
I) Moelle osseuse		
taux de blastes	0 - 5	5,I - 25
taux de blastes et promyelocytes	≤ normale	/ normale
taux d'erythroblastes	≤ I5	/ I0
taux de granulocytes normaux	≤ 25	/ I5
2) Sang		
taux de blastes et promyelocytes	0	/ 5
granulocytes /mm3	≤ 2000	/ I000
plaquettes /mm3	≤ I00 000	50 000 - 99 000
taux d'hémoglobine en grammes (hom)	≤ I2	/ 9
taux d'hémoglobine en grammes (fem)	≤ II	/ 9

TABLEAU I

Critères hématologiques ALGB) de rémission dans la LAM(25)

II. 3. I - TRAITEMENT SPECIFIQUE DES LAL.

LES ESSAIS CLINIQUES

De nombreux essais cliniques sont entrepris pour établir :

- Quelles sont les drogues efficaces contre la L A L humaine
- Comment les utiliser de façon optimale
- Comment obtenir la réponse la plus durable.

Pour pouvoir fournir toute l'information nécessaire au sujet d'un médicament ou d'une association de médicaments, ces essais doivent concerner, non pas un seul individu, mais des groupes de patients, et quoique la L A L soit moins hétérogène que la plupart des cancers, les résultats de telles études ne fournissent que des probabilités de réponses; de plus, l'évaluation complète d'un traitement administré, dès le début de la maladie, nécessite des mois et des années d'observation attentive, pour déterminer la durée de rémission, la réponse aux traitements ultérieurs, les effets nocifs retardés et la survie des patients. En outre chaque essai de traitement, que ce soit en pratique hématologique courante ou dans une étude de recherche prospective, court le risque constant d'exposer les malades à un régime mal adapté à leur maladie spécifique et à leur état physique.

La LAL a été traitée au cours des années par une variété de thérapeutiques diverses incluant :

- métaux lourds
- transfusions massives
- irradiation extracorporelle de sang périphérique
- irradiation de tout le corps
- chirurgie
- immunothérapie
- chimiothérapie

Des réponses transitoires ont été vues, à l'occasion, avec toutes ces approches. Cependant, seule la chimiothérapie ou la chimiothérapie combinée avec des approches immunothérapiques ont fait preuve d'efficacité en prolongeant la survie sans rechute.

II. 3. 2 - LA CHIMIOTHERAPIE.

Un nombre croissant de drogues se sont montrées hautement efficaces contre la L A L. (3, I6, 22, 26)

Leur administration supprime ou retarde l'une des phases du cycle mitotique des cellules, aboutissant à leur mort ou à une diminution de leur prolifération et secondairement à une réduction de l'étendue de la maladie.

Le tableau II expose les pourcentages de rémission obtenus par l'utilisation des cytostatiques les plus courants administrés seuls et le tableau III ceux obtenus par des associations de deux ou plusieurs drogues. Nous voyons

que la chimiothérapie combinée donne de meilleurs résultats, quant à l'induction de la rémission.

Notons, aussi que les corticostéroïdes, parce qu'ils ne pertubent pas l'hématopoïése normale, contrairement à la majorité des autres agents antileucémiques, sont à la base de la plupart des associations chimiothérapiques.

DROGUES	DOSES	% DE REMISSION COMPLETE	
		Enfants	Adultes
Pred	2-5 mg/kg/j.	60	35
6 M P	30 mg/kg/j.	25	IO
M T X	30 mg/m2/j.	20	I5
V C R	2 mg/ m2/sem.	55	40
CYCLO	2 - 5 mg/kg/j.	40	-
Ara C	3 mg/kg/j.	30	20
D A U	40 - 60 g/m2/jx5	35 - 50	25
L. A S P	IO-200 i/Kg/j	65	50

TABLEAU II

Cytostatiques efficaces pour l'induction de la rémission de la L ALL

(résultats de la monochimiothérapie (25).

drogues	doses	% de rémission complète	
		Enfants	Adultes
Pred V C R	40-I50 mg/m2/J 2 mg /m2/j	85	50
Pred 6 M P	40-60mg/m2/J 70-90mg/m2/j	85	
Pred M T X	60-80mg/m2/J 33 mg/m2/j	80	
Pred CYCLO	2mg/kg/j 50mg/kg/J	75	
Pred DAU	60mg/m2/J 25mg/m2/Jx3	65	
6 M P M T X Pred	30 mg/j I-25-50mg/j I00mg/m2/J	45	
V C R D A U Pred	I-5-I0mg/m2/j 60mg/m2/sem I50-I000mg/m2/j	85	50
V C R 6 M P M T X Pred	20mg/m2/j IerJ 500mg/m2/j(I-5) 50-75mg/m2/j(I-5) I00-I000mg/m2/J (I-5)	90	50

TABLEAU III

L A L : résultats du traitement d'induction par l'administration d'associations chimiothérapiques. (25)

II. 3. 3 - LE MAINTIEN DE LA REMISSION.

Avec la survenue de la rémission, l'hématopoïèse normale est constituée et peu de lymphoblastes malins sont identifiables dans la moelle osseuse ou ailleurs. Si le traitement est arrêté à ce moment là, une rechute survient rapidement; ceci suppose la persistance des cellules malignes pendant la rémission. L'avantage du traitement d'entretien a été largement prouvé par les comparaisons contrôlées de patients traités et non traités pendant la période de rémission.

Les questions qui demeurent sans réponse sont de savoir quels sont les agents les plus efficaces à ce stade de la maladie, comment faire en sorte que le traitement de maintien de longues rémissions donne le maximum d'efficacité avec un minimum d'effets nocifs et enfin si un agent ou des agents multiples sont susceptibles de garantir une rémission de plus longue durée.

L'efficacité des cytostatiques dans le maintien de la rémission peut être prouvé par :

- la durée de rémission observée
- la capacité du patient de répondre au traitement ultérieur
- la durée de survie.

Les effets du traitement d'entretien par l'emploi d'une seule drogue, résumés dans le tableau IV ont été rapportés dans de nombreux travaux cliniques (3, I6, 22, 26).

il est à remarquer que, à l'exception d'une seule étude, les quatre cytostatiques les plus efficaces, dans le traitement d'induction de rémission (Prednisone, Vincristine, Daunorubicine, Asparaginase) se sont révèlés décevants en tant qu'agents de maintien de rémission, lorsqu'ils sont utilisés seuls.

TRAITEMENT	Durée médiane de rémission en jours
pas de traitement	60
PRED	79
VCR	60 (I)
MTX	349
6 MP	I47
CYCLO	I20
DAU	90
ASP	80
ARA-C	60

TABLEAU IV

Durée de rémission complète dans la LAL de l'enfant : effets du traitement d'entretien utilisant un seul cytostatique (25)

I) (26) Une étude a montré une durée de rémission de 300 jours.

TRAITEMENT	Durée du traitement	Durée médiane de rémission en jours
6 M P M T X 6 M P + M T X	jusqu'à la rechute	I47 II9 II2
6 MP → MTX → CYCLO 6 MP → MTX → CYCLO- BCNU	I mois ½ 2 mois	I60 220
6 MP 6 MP ⇄ VCR + PRED	jusqu'à la rechute	II0 2I0
M T X MTX ⇄ VCR + P	8 mois 8 mois	3I5 j. 480 J.
MTX ⇄ 6 MP	jusqu'à perte de l'efficacité	406 j.
MTX + HN2 ⇄ 6 MP+ ActD	Jusqu'à perte de l'efficacité	720 j.

TABLEAU V

Effets de la chimiothérapie combinée, en contraste avec la monochimiothérapie dans le traitement d'entretien de la L A L de l'enfant (25)

⇄ : administration séquentielle

Les agents antileucémiques donnés en association, en comparaison à ceux administrés seuls ont abouti généralement à un allongement de la durée de rémission (Tableau V). Une observation récente suscite un grand intérêt : les moutardes azotées et l'actinomycine D. drogues dont l'action contre la LA s'est révèlée minime dans les études antérieures étaient notablement efficaces en prolongeant la période de rémission, lorsqu'elles étaient utilisées à travers l'administration séquentielle de Methotrexate et de 6-Mercaptopurine.

Des cellules leucémiques résiduelles ont été trouvées durant des rémissions hématologiques complètes dans différents organes parmi lesquels, le système nerveux, le foie, le rein, les gonades. Leur importance est soulignée par la rechute occasionnelle tardive dans les sites extramédullaires et plusieurs écoles ont observé que le traitement dirigé contre ces populations cellulaires locales suspectes, quoique asymptomatiques peut prévenir une rechute locale, mais aussi hématologique.

L'irradiation à dose totale de I000rad. et plus a fourni la plus efficace "stérilisation locale". La Prednisone, la L.asparaginase, les agents alkylants, à forte dose agissent aussi contre les dépots de leucémie résiduelle.

Le coût thérapeutique de la chimiothérapie combinée contre laquelle toute valeur thérapeutique doit être pesée est représentée par :

- les effets nocifs surajoutés au patient
- le potentiel de développement précoce de résistance envers les composants de l'association thérapeutique
- le risque potentiel de réveiller les cellules souches malignes en sommeil par quelque mécanisme de Feed-Back

Une série d'association chimiothérapique employée à l'Institut National du Cancer (USA) de I962 à I970 suggère que ces risques ne sont pas totalement théoriques (Tableau VI)

PROTOCOLE	durée moyenne du trait.	durée médiane de rémission	taux de reinductions	médiane de survie
VCR + 6 MP+MTX + Pred (VAMP) cures de I0j. tous les 20 à 30jours	5 mois	9,5mois	I00 %	24mois
VCR + 6 MP+MTX + Pred (POMP) cures de 5 j. mensuelles	I4 MOIS	I4 mois	29 %	34 mois
VCR + 6 MP+MTX + Pred (POMP) cures de 5 j. bihebdomadaires	6 ou I2 mois	I2 mois	74 %	inconnue

TABLEAU VI

Résultats du traitement d'entretien utilisant une chimiothérapie associée intensive dans la L A L de l'enfant : taux de réinductions de la rémission après la survenue d'une rechute (25)

Chacun de ces schémas consiste en l'administration intermittente répétitive, des mêmes quatre cytostatiques durant l'induction et le maintien de la rémission. La différence majeure entre ces protocoles était la durée de la cure, la fréquence des cures, la durée totale pendant laquelle les cures ont été administrées.

Dans l'étude originale VAMP (I8), des cures de dix jours étaient administrées à un mois d'intervalle pendant 5 mois en moyenne durant la rémission. La rechute se produisit 4 à 5 mois (valeur médiane) après l'arrêt du traitement et la réinduction avec les mêmes drogues était réalisée dans tous les cas.

La médiane de survie globale pour ce groupe était de 24 mois.

Le programme original POMP augmenta la dose de chaque composant et la durée du traitement à I4 mois, mais, pendant la plus grande partie de cette période, les cures étaient administrées selon un schéma mensuel.

Une durée médiane de rémission complète était de I4 mois et dans ce cas 92 % des patients répondaient à la réinduction avec la même forme de traitement. La médiane de survie pour ce groupe était de 34 mois.

Le schéma expérimental le plus récent de POMP, stipulait la continuation de la même dose et du schéma des quatre cytostatiques employés pour l'induction. A cet effet des cures bihebdomadaires de 5 jours étaient données pendant 6 à I2 mois. Ceci n'a pas abouti à une augmentation de la durée médiane de la rémission.

Les tentatives de réinduction par les mêmes drogues furent des échecs dans 25 % des cas. Ce protocole ne peut être jugé jusqu'à ce que les statistiques de survie deviennent significatives. Mais quoiqu'il en soit, il apparaît que l'exposition accrue, à cette forme particulière de maintien de la rémission, a atteint le point où la toxicité augmentée et la fréquence des résistances ont contrebalancé tout gain thérapeutique.

Seules quelques études ont posé le problème difficile à résoudre à cause du nombre croissant des longues rémissions réalisées avec des moyens modernes de traitement.

L'une d'elle, protocole 660I de l'Acute Leukemia Group B (29, 30) compare non seulement la durée du traitement global, mais aussi la durée du traitement intensif (utilisé en début de rémission). Le Methotrexate était administré selon les schémas indiqués dans le tableau VII qui en montre les résultats.

D'après cette étude, la durée de rémission après un traitement plus prolongé était appréciablement supérieur. Les meilleurs résultats étaient obtenus dans les régimes employant les plus longues périodes de traitement précoce intensif suivi d'un traitement d'entretien moins rigoureux.

D'après les études de certains auteurs (KREVIT, HENDERSON, SIMONE et AUR, HOLLAND et GLIDEWELL et beaucoup d'autres), la période nécessaire du traitement d'en-

tretien se situerait entre I2 et 30 mois. Cependant la durée exacte varie avec le type de schéma et l'intensité du traitement d'entretien.

Quoiqu'on soit récalcitrant pour arrêter le traitement chez les malades présentant une survie de très longue durée, c'est précisément chez de pareils patients que les effets toxiques cummulatifs des agents antileucemiques peuvent exposer aux plus grands risques. Comme les traitements deviennent plus efficaces en accroissant le nombre de remissions de deux, trois, quatre années, des études plus poussées sur la durée requise du traitement devraient être entreprises.

Dans ce cadre, sont importantes les études où le traitement est discontinu à bon escient et l'occasion d'estimer l'étendue de la leucémie résiduelle en fin de traitement, technique utilisée en expérimentation animale où elle s'est montrée hautement préventive. Les renseignements nécessaires pour une telle estimation sont :

- le nombre des cellules malignes présentes à la rechute
- le temps de doublement de la population cellulaire de la tumeur
- la durée de rémission sans traitement d'entretien

L'analyse suppose un taux constant de dédoublement d'une population cellulaire homogène. En période de rechute, le leucémique a plus de 10^{12} cellules leucemiques se dédoublant à raison de quatre fois tous les six jours.

Théoriquement un lymphoblaste leucemique viable conduirait à la rechute clinique en Cinq mois à peu près. Ceci a été en partie démenti par les observations cliniques de remissions sans traitement d'entretien atteignant en moyenne 8 mois ou plus après une chimiothérapie d'induction efficace, montrant des déviations innées ou induites par l'agent antileucemique, dans la cinétique cellulaire.

Quelque soit la vraie nature de la leucémie, il est tout à fait probable que les données fournies par les techniques analytiques courantes, ne sont pas à même de définir les drogues, les doses et les schémas les plus appropriés pour enrayer la cellule occasionnelle échappant du filet des régimes de traitements courants.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

TRAITEMENT	durée totale de traitement	durée médiane de R.C en jours
M T X (I2-I8mg/m2/j. cures de 5 jours bihebdomadaires	I,5 mois 8 mois	I50 j. 3I5 j.
M T X (I2-I8mg/m2/j. cures de 5 jours bihebdomadaires x 3 suivies par perfusion de MTX I/semaine (30mg/m2)	jusqu'à la rechute	600 j.
M T X (I2-I8mg/m2/j. cures de 5 jours hebdomadaires pendant 8 mois suivies par perfusion de 30mg/m2 par semaine de M T X	jusqu'à la rechute	I080 j. +

TABLEAU VII

Effets de la durée du traitement d'entretien par le M T X sur la durée de remission (29, 30)

R.C. = remission complète

II. 3 - 4 - L'IMMUNOTHERAPIE

A cause de l'incapacité des programmes chimiothérapiques initialement efficaces d'enrayer la maladie chez la majorité des patients et malgré la rareté des preuves convaincantes au sujet des antigènes spécifiques de la leucemie, un nombre croissant d'essais d'immunothérapie sont conduits chez les sujets atteints de L A L (27, 36).

Ces méthodes incluent :

- le transfert passif de plasma, de sérums, de lymphocytes d'individus atteints de L A exposés aux antigènes cellulaires du sang par des transfusions multiples.
- la greffe de moelle osseuse isogènique (vrais jumeaux) ou allogèniques ou de cellules souches allogèniques circulant dans le sang du donneur.
- des tentatives d'immuniser activement les malades avec des lymphoblastes leucemiques ou une variété d'antigènes bactériens.

A l'heure actuelle, on ne sait pas si l'immunisation spécifique contre les antigènes de la leucémie est réalisable avec l'une de ces approches.

Aucun test autre que la durée de rémission observée ou de la survie n'a été mis en pratique pour mesurer l'efficacité de tels procédés. Néanmoins plusieurs de ces essais (tableau VIII) ont rapporté des résultats intèressants. Mais la conduite des expériences d'immunothérapie chez l'homme est handicapée par :

- l'absence de modèle de tumeur animale clairement applicable.
- l'absence de tests in vitro pratiques et sûrs d'immunocompétence contre les antigènes définis.
- l'incertitude quant à la présence et la spécifité des déterminants antigèniques spécifiques à la leucémie.

Cependant le concept d'une approche immunologique avec son effet spécifique afférent sur toutes les cellules leucémiques proliférantes ou en sommeil, suscite un intérêt indéniable.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Type d'immuno-thérapie	Antigènes ou autres substances employées	Résultats	Auteurs
active	BCG ± lymphoblastes allogèniques, suivi de chimiothérapie durant la remission	7/20 remission de longue durée en contraste avec 0/10 dans un groupe de contrôle	MATHE et autres (36)
passive	Lymphoblastes allogéniques utilisés pour l'induction de la remission Cellules et plasma utilisés pour le maintien de la remission	I remission complète par immuno-thérapie seule durée de remission très allongée	SKURKOVITCH (43)
adoptive	Cellules de moelle osseuse normale allogénique suivie d'une irradiation totale du corps	3/24 longues remissions mais décès dus à la greffe	MATHE et autres (37)

TABLEAU VIII

Résultats positifs rapportés par des expériences d'immuno-thérapie

II. 4 - I - LE TRAITEMENT SPECIFIQUE DE LA L. A. L.

RESULTATS DES TRAITEMENTS ACTUELLEMENT UTILISES.

Dans le traitement de la L A L., il y a des cytostatiques, qui en raison de leur action rapide, des considérations cinétiques, de la toxicité cumulative, et du développement rapide de résistance sont plus adaptés que d'autres pour l'induction de rémission. Quelques drogues se révèlent plus efficaces en phase initiale du traitement d'entretien. Le traitement intensif de la LAL au moyen de cures chimiothérapiques répétées pendant des périodes prolongées après l'induction de la première rémission, peut, probablement, par diminution ultérieure de la population cellulaire leucémique, augmenter appréciablement la durée de rémission. Une prolongation significative de la durée de rémission peut être aussi obtenue par de courtes cures chimiothérapiques (avec les mêmes produits utilisés pour l'induction et pour la consolidation) qui interrompent le traitement d'entretien à des intervalles réguliers. Ces Types de traitement sont actuellement explorés dans le traitement de la L A M.

Quoique l'emploi de nouveaux schémas thérapeutiques ait quelque peu augmenté le taux de rémission dans la L A M, ceci n'a pas encore atteint le taux de réponses vue dans la L A L , les drogues, les schémas, les combi-

naisons que l'on considère aujourd'hui comme étant les meilleurs, peuvent donc ne pas être telles d'ici peu de temps.

Le premier produit qui a fourni une rémission dans I5 % des cas à peu près fut la 6 mercaptopurine; le methotrexate, les corticosteroïdes et la vincristine donnés seuls, étaient inefficaces dans la plupart des cas. L'emploi de fortes doses de ces quatre cytostatiques associés en cures intermittentes de cinq jours (VAMP) fut exploré pour la première fois par FREIREICH et [illegible] (I9, 20).

Ce régime conduisit à 40 % de rémissions dans un grand groupe de L A M , étudié par l'Acute Leukemia Group B, aux dépens de la toxicité des drogues manifestée particulièrement par une infection grave et souvent fatale. La durée médiane de rémission chez de tels malades était de cinq mois et n'a pas été influencée par le maintien de la chimiothérapie.

La Daunorubicine seule a également produit 40 % de rémissions chez des sujets porteurs de L A M, non traités antérieurement; mais une fois de plus ce résultat fut accompagné par une forte morbidité et mortalité dues à l'hypoplasie médullaire et à la septicémie.

La cytosine arabinoside (Ara C) donnée par des chercheurs de l'Acute Leukemia Group B sous forme de perfusions continues pendant une à quatre heures, jusqu'à l'hypoplasie médullaire, produisit un taux de réponse de 25 % (I5). Des cures de cinq jours de perfusions continues d'Ara C ont donné 70 % de rémission (5). FREIREICH a rapporté un taux de rémission complète de 4I %, chez des malades non

traités antérieurement, en utilisant une association d'Ara-C et de cyclophosphamide donnée sous forme de cures de quatre jours bihebdomadaires (I7). L'addition de Prednisone et de Vincristine à l'Ara-C et au Cyclophosphamide porta à 54 % le taux de rémission complète (6, 38, 47). Des cures intermittentes répétées de ces mêmes quatre produits favorise la prolongation de la durée de rémission.

L'Ara-C, les agents alkylants, Vincristine et Prednisone produisirent une réponse de 35 % chez I7 malades de l'Acute Leukemia Group B non traités antérieurement.

L'Ara-C et la Thioguanine (TG) données sous forme de simples doses quotidiennes aboutirent à 53 % de rémissions dont I5 complètes et 4 bonnes rémissions partielles chez 36 malades (2I)

Un taux de réponses similaire fut obtenu dans des études faite par l'Acute Leukemia Group B avec des résultats à peu près identiques à ceux donnés avec Ara-C + Daunorubicine.

Une autre série rapporte 65 % de rémissions induites avec Ara-C + Daunorubicine (I0).

Un rapport récent suggère un taux plus élevé quand Ara-C et T.G sont administrés à intervalle de I2 heures à une dose quotidienne double de celle utilisée antérieurement (I2).

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o -o-

II.4-2 - PROBLEME DE L'HYPOPLASIE MEDULLAIRE .

Il a été suggéré mais non prouvé que des cures importantes de chimiothérapie sont préférables à l'administration continue d'agents antileucémiques à la fois pour permettre le rétablissement de l'immunodépression produite par ces drogues et pour donner le temps aux cellules souches normales de la moelle osseuse de proliférer. Toutes les études, en matière de L A M, menées jusqu'à présent ont montré que presque tous les malades entrent en rémission après une période d'hypoplasie médullaire, fréquemment marquée et prolongée.

Le développement d'une leucopénie périphérique sans hypoplasie médullaire n'est pas normal. Le contrôle fréquent de la moelle osseuse est nécessaire pour conduire le traitement de façon adéquate. Lorsqu'on est incertain au sujet de la cellularité médullaire, la biopsie est indiquée.

Pendant la période d'aplasie médullaire une augmentation relative (ou absolue) des éléments figurés du sang et d'hystiocytes est vue à la fois dans les ponctions et les biopsies.

Le développement de l'hypoplasie médullaire qu'il soit dû au traitement continu ou intermittent, doit être prévu et exploité pour l'obtension d'une rémission.

Dans une étude en cours faite par l'Acute Leukemia Group B sur la L A M, des malades sont soumis au traitement associant Ara-C et T G; certains, choisis au hasard, recevaient des doses quotidiennes complètes, les autres, des demi-doses. Le pourcentage de rémission était supérieur

dans le groupe qui recevait la dose complète. Le total des doses était le même dans les deux groupes et tous avaient une hyppocellulaire médullaire. Dans le groupe recevant la demi-dose, il y eut plus de décès dus à la maladie en tout que début de traitement, c'est à dire avant qu'un quelconque effet des drogues sur les cellules leucémiques ne fut noté. La survenue précoce de l'hypoplasie médullaire apparait importante pour l'obtention d'une rémission. Une stratégie courante, largement acceptée, est appelée à développer des schémas de traitement qui produisent l'inhibition précoce de la croissance cellulaire leucemique (et empêche le décès précoce), mais causent une dépression minime des cellules normales et de leur fonction. Ce but n'a pas encore été atteint.

A la suite d'une période d'hypoplasie médullaire qui peut durer une à dix semaines et parfois plus, les cellules leucémiques peuvent réapparaitre ou bien la moelle osseuse peut régénérer. C'est durant cette période d'hypoplasie médullaire que l'on doit utiliser le maximum de traitement symptomatique.

Une augmentation du taux de plaquettes circulantes est fréquemment le signe le plus précoce de guérison de la moelle osseuse.

Suit l'apparition de granulocytes dans la moelle osseuse et le sang périphérique (souvent accompagnée d'une chute thermique subite) : c'est à ce point qu'il peut occasionellement surgir quelques confusions. La moelle osseuse régénérée peut contenir au début un nombre excessif de myéloblastes et de promyélocytes (I4).

Ceci a été accepté comme preuve de l'activité leucemique quand elle représente, d'une façon effective l'émergence d'une"cohorte" de jeunes cellules normales. Quelques 45 % de blastes et de promyélocytes ont été observés durant cette phase de régénération de la moelle et jusqu'à 25 % de blastes et promyélocytes dans le sang circulant. A mesure que les cellules médullaires normales se développent, murissent, des myélocytes et des metamyélocytes apparaissent dans certains cas persistent dans le sang périphérique pendant plusieurs semaines chez des malades présentant des signes de rémission. Les facteurs majeurs qui doivent permettre de retarder l'usage de la chimiothérapie sont l'augmentation du taux de plaquettes et de celui des granulocytes après une période d'hypoplasie médullaire, en déterminant si la moelle contient des cellules leucéniques ou une cohorte normale en régénération précoce, la tactique thérapeutique ultérieure peut être différente. Le retour du taux d'hémoglobine à la normale peut prendre plusieurs semaines de plus et n'est pas pris d'ordinaire comme critère de chimiothérapie ultérieure.

Selon la plupart des critères cependant le malade ne peut pas être effectivement en rémission complète ou même partielle au moment où le traitement d'entretien est commencé.

Les caryotypes de malades ont été étudiés avant et après le traitement (24). Sur II malades étudiés, IO ont perdu leur clone cytogénétique normal durant la rémission complète et huit d'entre eux présentaient un retour du clone original à la rechute. Ceci suggère que la rechute

n'implique pas la maturation d'un clone anormal de cellule, mais représente un retour des cellules médullaires normales avec supression temporaire des cellules leucémiques.

Chez les malades présentant un taux très élevé de leucocytes, on peut penser qu'il est nécessaire de diminuer rapidement ce taux dans le but d'empêcher l'hémorragie cérébrale qui peut se produire dans cette situation. Beaucoup de cures intensives de traitement, actuellement en usage, peuvent servir à cet effet. Cependant, on peut aussi utiliser soit le cyclophosphamide à forte dose (I,5 à 2g/m2 en intraveineuse en dose unique) soit l'hydroxy-urée. Etant donné que ces produits ne servent pas d'ordinaire de par elles-mêmes, à mettre le malade en rémission, dés que le taux de leucocytes se normalise, un traitement complémentaire avec d'autres produits est indiqué.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

II - 5 - TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DU S.N.C. DANS LA L.A.

La leucémie du S.N.C. est la forme la plus significative des complications leucémiques extra-médullaires, à la fois en terme de morbidité grave immédiate qu'elle produit en tant que barrière à la thérapeutique curative.

La méningite leucémique peut être palliée par :

- l'injection intrathécale de methotrexate à la dose de I2 àI5 mg par m2 - I à 2 fois par semaine
- l'irradiation combinée du crâne et de la colonne vertébrale (I000 rad.)
- moins régulièrement par l'administration systématique de Prednisone ou d'agents alkylants qui sont capables de traverser la barrière méningée à concentration suffisament élevée.
- des associations de ces approches.

Les rémissions de méningite leucémique obtenues par ces traitements sont malheureusement courtes (3 à 5 mois en moyenne) mais peuvent être prolongées par le traitement d'entretien utilisant le Methotrexate intrathecal (45)

L'irradiation cranienne ou craniospinale à forte dose (jusqu'à 2400 rad.) et le Methotrexate intrathecal durant la rémission ont retardé et peut être réduit la fréquence de la localisation de la leucémie dans le

système nerveux central (3, 36, 4I), mais jusqu'à présent aucune approche n'a éliminé d'une façon radicale le grand risque de cette complication.

Etant donné que des rechutes tardives se produisent fréqeumment dans le système nerveux central, étant donné qu'on rapporte que l'irradiation précoce du S.N.C ou l'administration intrarachidienne de Methotrexate retarde non seulement la rechute méningique mais aussi hématologique, des tentatives de destruction des cellules leucémiques dans le cerveau, dans la moelle épinière et dans les méninges, restent d'une importance capitale pour l'approche globale de la leucémie aiguë

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

III - D O N N E E S P E R S O N N E L L E S

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Nous avons examiné minutieusement 285 dossiers de malades traités pour leucémie aiguë dans le Service d'Hématologie du C.H.U. d' ALGER pendant deux périodes au cours desquelles le traitement a été différent : I967 - I972 - I973 - I974 .

Nous commencerons par exposer la leucémie aiguë lymphoblastique, successivement pendant l'une et l'autre période, en présentant dans chaque cas les méthodes thérapeutiques utilisées, les cas et les résultats observés.

Nous passerons ensuite à la leucémie aiguë myeloblastique, en gardant le même plan d'étude.

III. I - LE TRAITEMENT DE LA L.A.L.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

III. I. I - TRAITEMENT AU COURS DES ANNEES 1967 A 1972

III. I. I - I - LES METHODES THERAPEUTIQUES.

De 1967 à 1972, le traitement spécifique de la LAL a consisté en une chimiothérapie utilisant les cytostatiques suivants :

- Prednisone à la dose de 3mg/j/kg
  " " ou 90mg/j/m2 de S.C.
- Vincristine à la dose de I à 2mg/sem/m2 de S.c
- Methotrexate " " de 5mg/j/m2 de S.c
- 6 Mercaptopurine " de I, 25mg/j/kg
- Cyclophosphamide) (dans de rares cas)
- Daunorubicine (

En traitement d'attaque, 65 malades sur 97 traités, soit 67 % à peu près, avaient reçu l'association : Pred + V C R. Les autres étaient soumis à des combinaisons chimiothérapiques variées comprenant trois ou quatre drogues.

Dès l'obtention d'une rémission complète, c'est à dire lorsqu'il n'y avait plus de blastes dans le sang périphérique et que la moelle osseuse comptait moins de 5 % de blastes, ce traitement était relayé par une thérapeutique d'entretien, utilisant le 6 MP de façon quotidienne (et dans quelques cas le MTX ou une association de 6 MP et MTX). Ce traitement d'entretien était interrompu par des réinductions prophylactiques qui consistaient en l'administration des mêmes drogues utilisées pour le traitement d'induction, et selon la même modalité, ceci pendant une période de I5 jours. Le rythme des réinductions avait été de deux types :

En effet de I967 à I970, elles avaient lieu le Ier, 2ème, 4ème, 7ème, IIème, I8ème, 24ème mois, puis tous les 6 mois.

De I970 à I972, elles avaient lieu le 2ème, 4ème, 6ème 9ème, I2ème mois puis tous les trimestres.

A chaque réinduction, une injection intrathécale de methotrexate à la dose de 0,Img/kg était systématiquement effectuée.

La surveillance du traitement a consisté en un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme et un examen de la moelle osseuse et du liquide cephalorachidien au moment des réinductions prophylactiques.

Quant aux modalités du traitement des rechutes, elles ont impliqué la reprise du même traitement utilisé pour l'induction de la première remission, sauf lorsque des cas de résistance se sont présentés. Nous ne rentrerons pas dans leur détail, d'autant plus que le traitement des rechutes ne fait pas l'objet de notre travail.

III. II. 2 - CAS CLINIQUES.

Sur les 245 cas de L A observés de I967 à I972 à la Clinique Hématologique d'ALGER, II2 soit 45,5 %, étaient des cas de L A L.

On comptait 74 (soit 66 %) sujets de sexe masculin dont 4I garçons et 38 (soit 34 %) de sexe féminin dont 20 fillettes.

6I étaient âgés de moins de I5 ans (nous considèrerons arbitrairement comme enfant les sujets de cette tranche d'âge et comme adultes tous les autres) tandis que 5I avaient I5 ans et plus.

Sur ces II2 malades, 97 seulement (57 enfants et 40 adultes) avaient reçu une chimiothérapie et seuls 79 (5I enfants et 28 adultes) avaient été traités pendant I5 jours et plus, c'est à dire pendant une période suffisante pour que ce traitement spécifique ait eu le temps de commencer à agir.

III. II. 3 - RESULTATS OBSERVES.

Une première catégorie de résultats, qui mesure la valeur du traitement d'induction utilisé, est représentée par les pourcentages de rémission complète obtenus.

Nous avons calculé les taux de rémission en fonction de la totalité des malades en permier lieu, du nombre de sujets traités en second lieu.

et enfin du nombre de sujets traités pendant I5 jours et plus.

Le tableau IX expose ces données sans tenir compte de l'âge ni du sexe des patients.

Dans les tableaux X et XI, sont rapportés les résultats respectivement en fonction de l'âge et en fonction du sexe.

Enfin, les résultats observés chez les 65 malades traités par l'association PRED + VCR sont exprimés dans le tableau XII.

Nous constatons ainsi que le traitement d'induction, de I967 à I972 a abouti à une rémission dans 56 % de cas, chez l'ensemble des sujets atteints de L A L. Ce pourcentage s'élève à 64 % s'il est calculé en fonction du nombre de malades traités et à 76 % si l'on ne considère que les patients soumis à une chimiothérapie pendant au moins deux semaines.

Ces taux, calculés en fonction de l'âge, sont de 77 % chez les enfants traités pendant I5 jours et plus, et de 82 % chez les adultes traités pendant I5 jours et plus.

En fonction du sexe, ils sont de 50 % pour l'ensemble des malades de sexe féminin et de 59 % pour l'ensemble des malades de l'autre sexe.

Maintenant, si nous ne tenons compte que des sujets traités pendant au moins deux semaines par l'emploi exclusif de l'association PRED + VCR, les pourcentages de rémission complète sont de 86 % pour les enfants et de 8I % pour les adultes.

NOMBRE DE MALADES

REMISSION		Traités plus de I5 jours	Traités	Total	Echec	
N	%				N	%
62	56 64 76	79	97	II2	50 35 I7	44 36 24

TABLEAU IX

Pourcentage de rémission obtenus par le traitement appliqué de I967 à I972 chez l'ensemble des sujets atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. Ils sont établis par rapport au nombre de malades qui figurent sur la même ligne horizontale.

NOMBRE DE MALADES

	Rémission		Traités plus de I5 jours	Traités	total	échec	
	N	%				N	%
Enfants	39	64 68 77	5I	57	6I	22 I8 I2	36 32 23
Adultes	23	45 58 82	28	40	5I	28 I7 5	55 42 I2

TABLEAU X

Résultats du traitement d'induction en fonction de l'âge chez les cas de L A L observés de I967 à I972

SEXE	NOMBRE DE REMISSION	POURCENTAGE DE REMISSION	NOMBRE DE MALADES
FEMININ	I8	50 %	38
MASCULIN	44	59 %	74

TABLEAU XI

Résultats du traitement d'induction en fonction du sexe chez les cas de L A L. observés de I967 à I972

	NOMBRE DE MALADES					
	REMISSION		TRAITES PLUS DE I5 JOURS	TRAITES	ECHEC	
	N	%			N	%
ENFANTS	30	73		4I	II	27
		86	35		5	I4
ADULTES	I3	54		24	II	46
		8I	I6		3	I9

TABLEAU XII

Résultats du traitement d'induction par l'emploi exclusif de l'association PRED + VCR, dans les cas de L A L. observés de I967 à I972

La deuxième catégorie de résultats qui tentera d'évaluer l'efficacité du traitement d'entretien appliqué pour le maintien de la rémission dans la L A L au cours des années 1967 - 1972, comprendra d'une part la durée de la première remission complète et d'autre part la durée de survie des malades entrés en rémission.

Ces données sont représentées par quatre graphiques (fig. I, 2, 3, 4) qui permettent de comparer d'une part, les résultats obtenus chez des sujets soumis à des réinductions prophylactiques et ceux chez les malades n'ayant pas bénéficié de ce type de traitement, et d'autre part les résultats en fonction du rythme des réinductions et enfin en fonction de l'âge.

Ces résultats sont résumés dans le tableau XIII, où nous avons noté la durée médiane de la première rémission et celle de la survie en fonction du type de traitement d'entretien reçu (avec réinduction, sans réinduction, sans réinduction, avec réinductions données le Ier, 2e, 4e, 7e...mois, avec réinductions données le 2e, 4e, 6e, 9e,,. mois) et en fonction de l'âge.

Nous remarquons ainsi que les patients ayant reçu des réinductions, ont présenté une durée médiane de rémission de 27 semaines et une durée médiane de survie de 52 semaines, alors que ceux qui n'en ont pas bénéficié ont une durée médiane de rémission de 8 semaines et une durée médiane de surfvie de 23 semaines.

Les résultats chez les enfants sont meilleurs que chez les adultes.

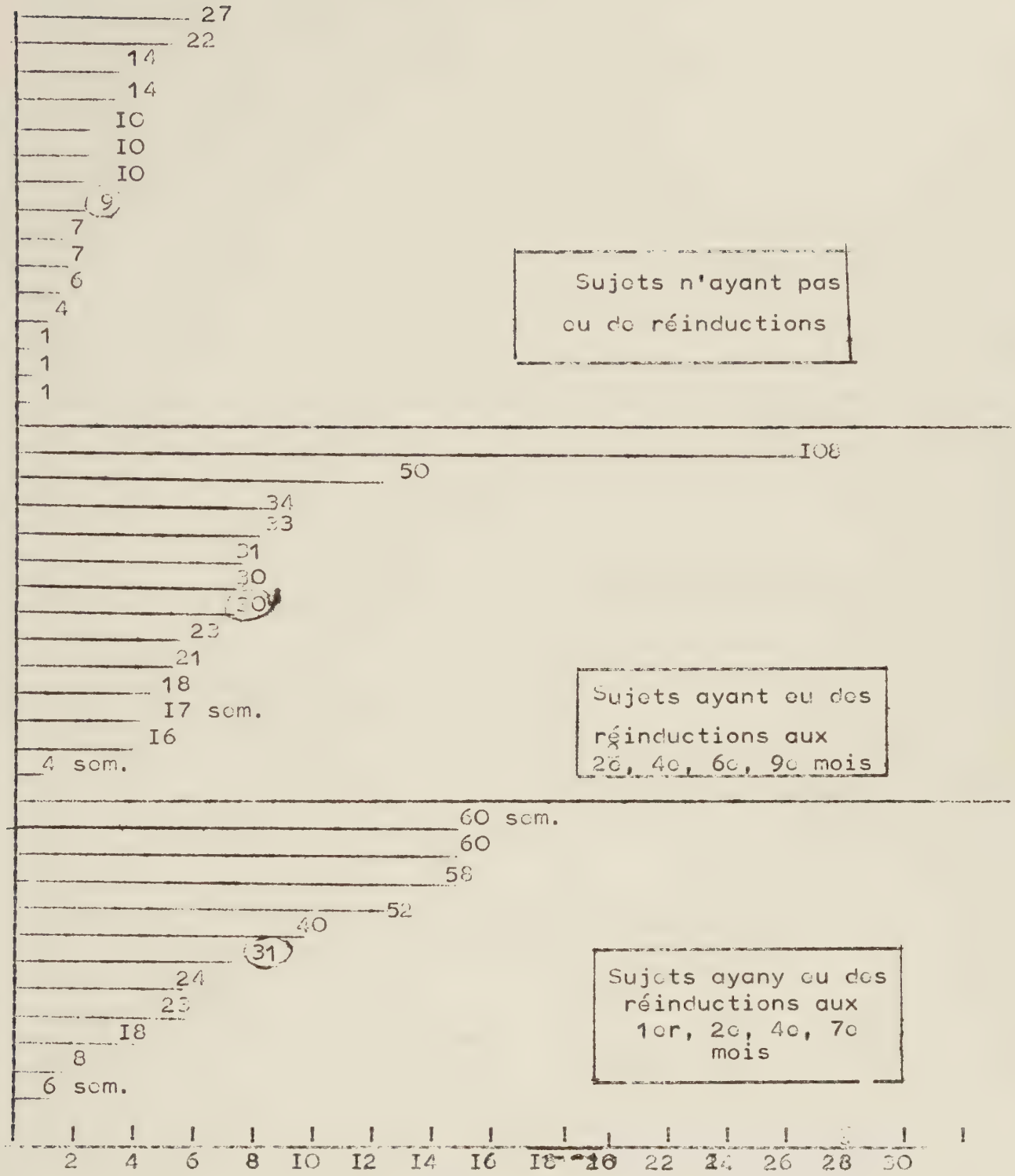

Figure 1 : Durée de la rémission en semaines chez les enfants atteints de L A L observés entre I967 et I972
échelle ⊢——⊣ = 2 mois = 8 semaines

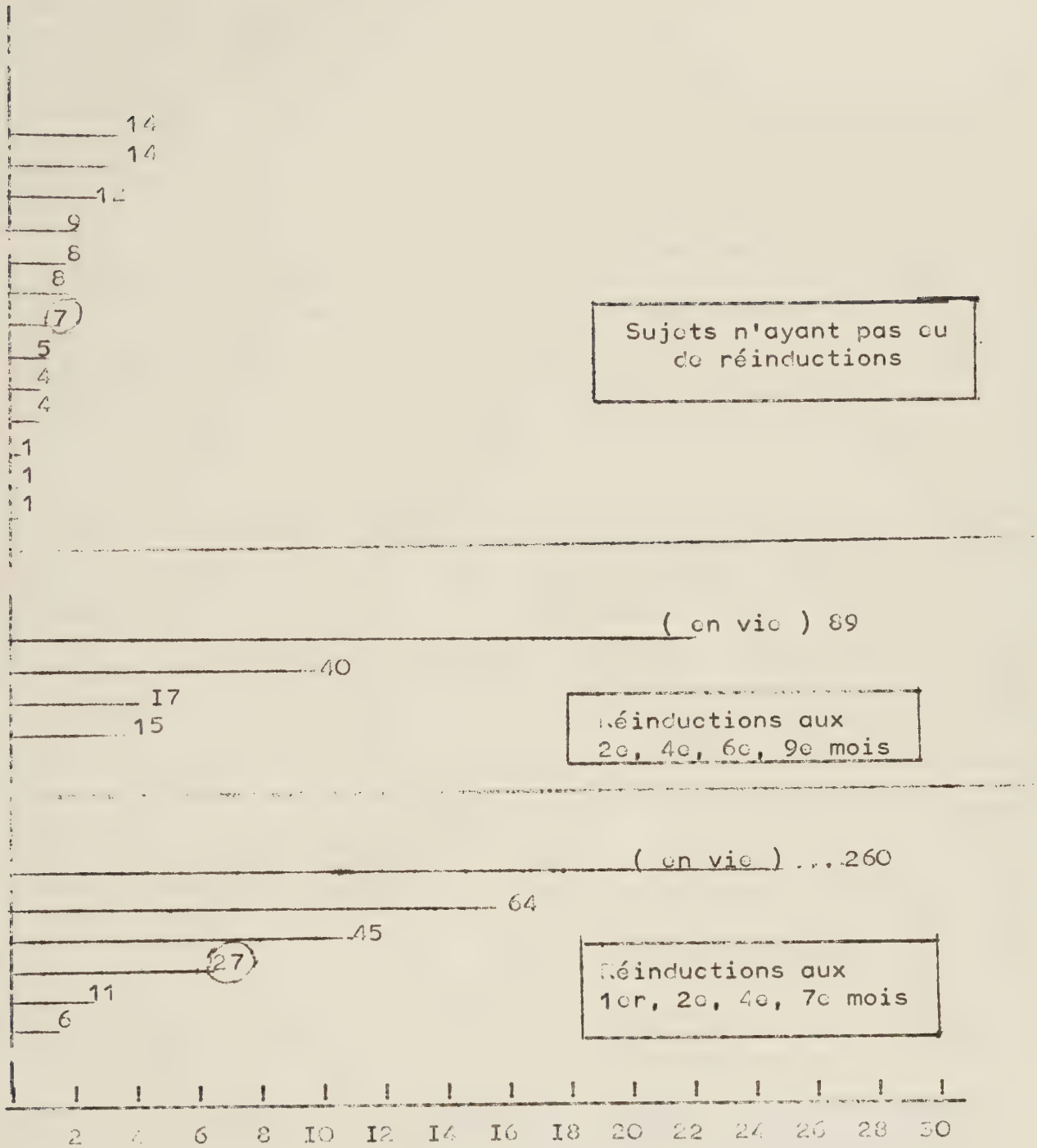

Figure 2 : durée de la 1ère rémission en semaines chez les adultes atteints de L A L obervés entre 1967 et 1972
Echelle : |——| = 8 semaines

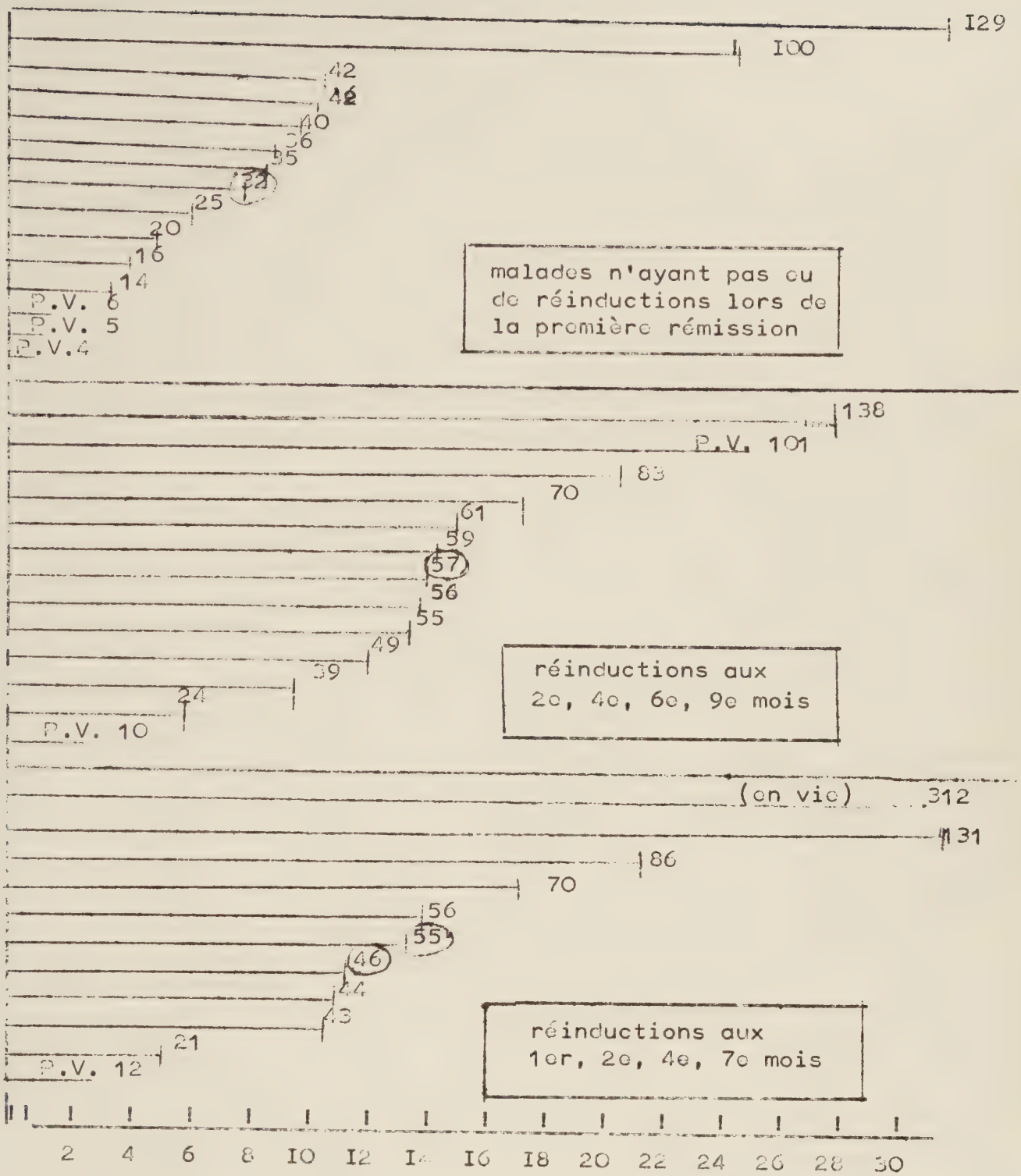

Figure 3 : durée de survie en semaines chez les enfants (qui ont présenté une rémission) atteints de L / L observés de I967 à I972. Echelle : |——+| = 8 semaines

Légende : —+ = décédé, —— ...en vie, P.V = perdu de vue

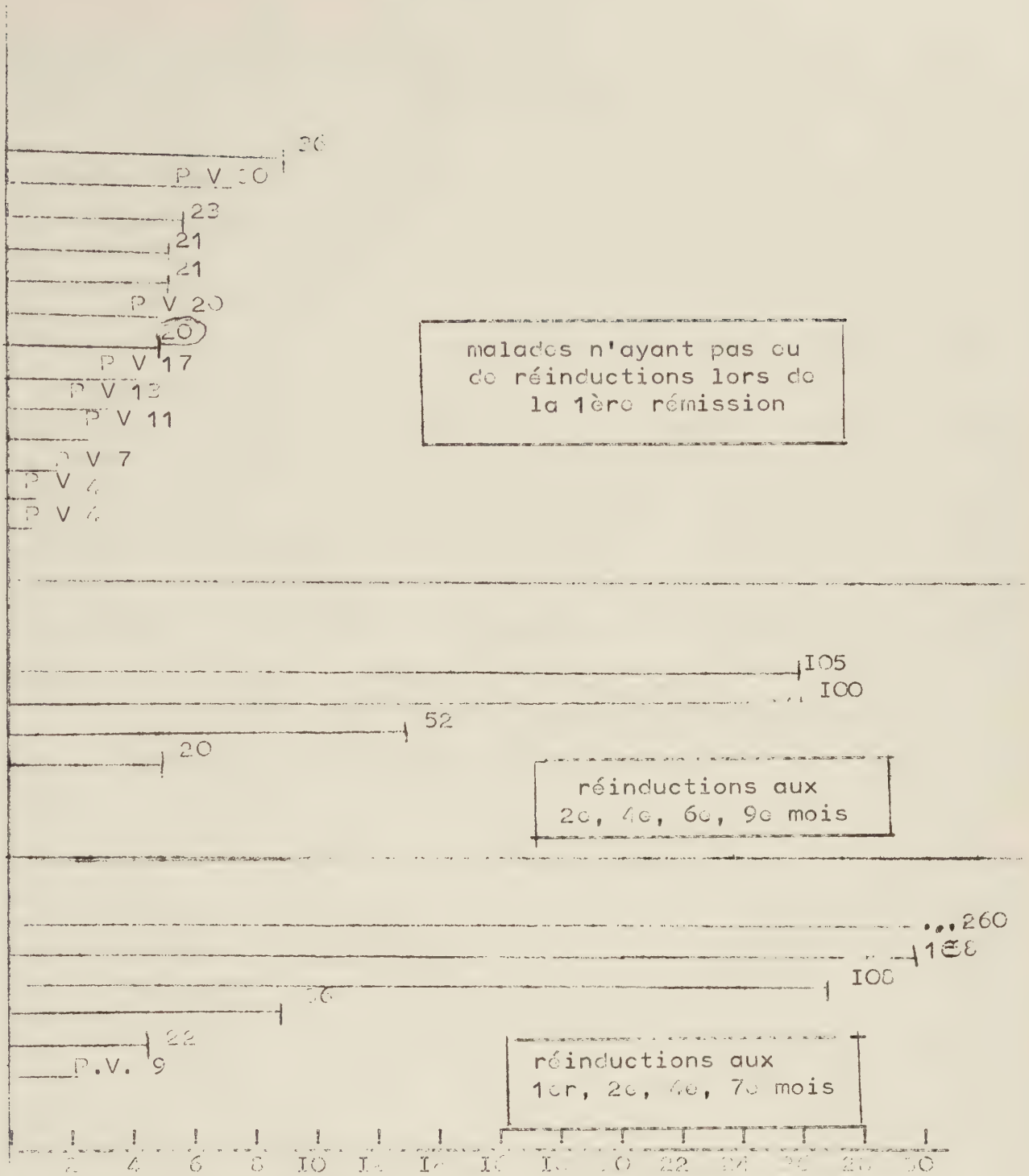

Figure 4 : durée de survie en semaines chez les adultes (qui ont présenté une rémission) atteints de L A L observés de 1967 à 1972. Echelle : ├──┤ = 6 semaines
Légende : ──... en vie, ──┤ décedé, P.V. :perdu de vue

TYPE DE TRAITEMENT D'ENTRETIEN REÇU	DURÉE MÉDIANE DE RÉMISSION			DURÉE MÉDIANE DE SURVIE		
	E	A	E + A	E	A	E + A
avec et sans réinductions	15	10	14	4[illegible]	[illegible]	38
sans réinductions	9	7	8	32	20	23
avec réinductions	30	20	27	56	50	52
avec réinductions au 1er, 2e, 4e, 7e..mois	31	27	30	55	36	46
avec réinductions aux 2e, 4e, 6e, 8e..mois	30	17	25	57	52	55

TABLEAU XIII

- L / L 1967 - 1972. Durées médiane de rémission et de survie exprimée en semaines.

Enfin, la troisième catégorie de résultats sera représentée par des courbes de survie (fig. 5,6,7) qui traduiront la valeur globale du traitement. Ce sont des courbes de survie réelles, puisque 98 % de malades sont décédés. Il est à noter que la durée de survie est choisie arbitrairement comme étant celle qui sépare la date du diagnostic et celle du décès. En effet, il est impossible d'avoir la date réelle du début de la maladie.

Nous avons dressé ces courbes en fonction :

1º) du nombre total de malades

2º) du nombre de malades traités au moins pendant deux semaines

3º) du nombre de malades entrés en rémission

4º) du nombre total d'enfants

5º) du nombre d'enfants traités au moins pendant deux semaines

6º) du nombre d'enfants entrés en rémission

7º) du nombre total d'adultes

8º) du nombre d'adultes traités au moins pendant deux semaines

9º) du nombre d'adultes entrés en rémission.

Nous constatons que la durée médiane de survie, de 12 semaines chez la totalité des malades, s'élève à 24 chez les sujets traités au moins pendant deux semaines et à 40 semaines chez ceux entrés en rémission. Elle est de 21, 38, et 44 semaines respectivement chez l'ensemble des enfants, les enfants traités 15 jours et plus, les enfants entrés en rémission. Chez les adultes les chiffres sont de 6, 21, 24 semaines respectivement pour la totalité, ceux traités au moins pendant 2 semaines et ceux entrés en rémission.

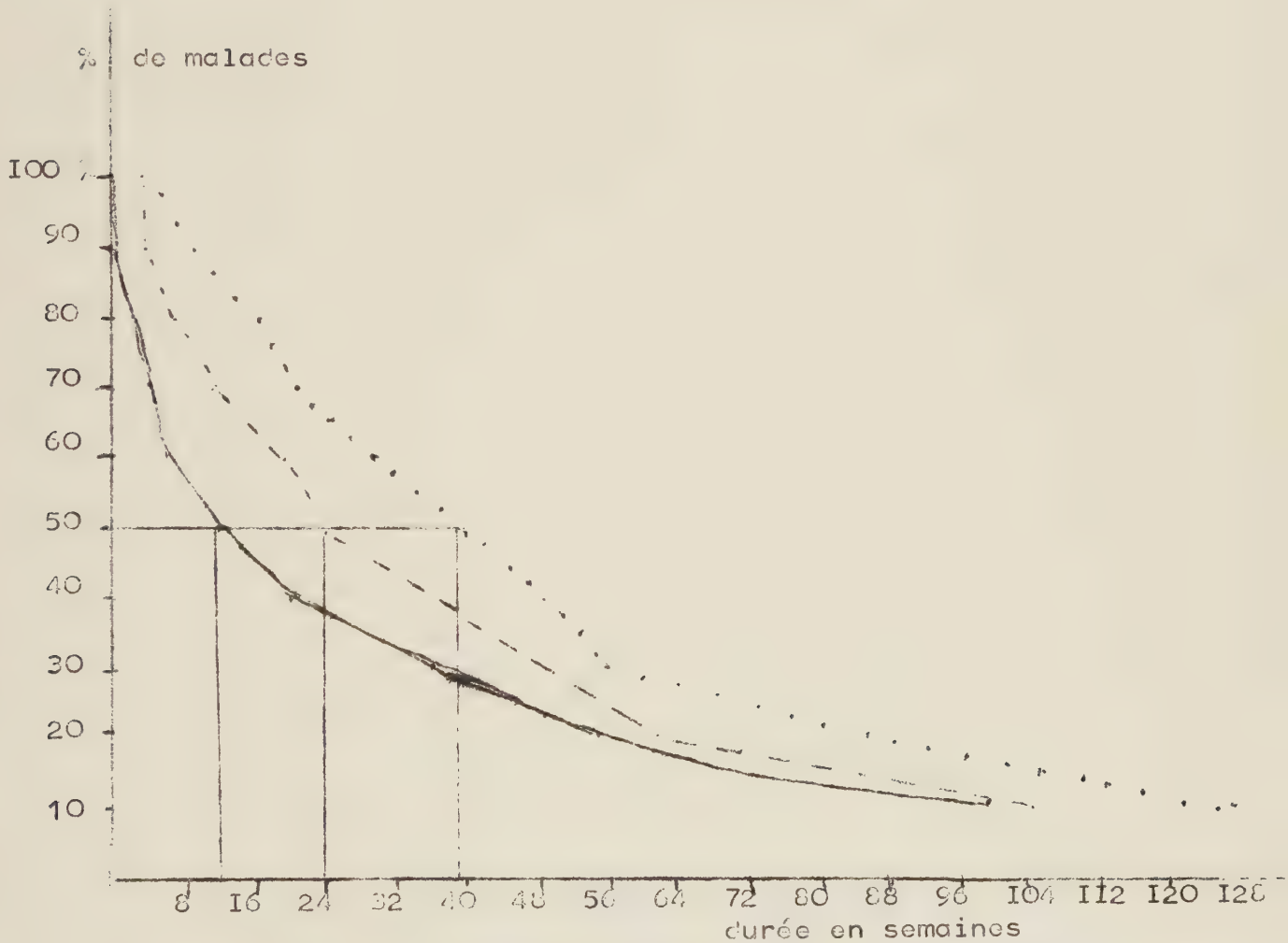

Figure 5 - Courbe de survie réelle chez l'ensemble des malades porteurs de L A L (1967 - 1972)

- - - - malades traités plus de 15 jours
——— totalité des malades
..... malades ayant présenté une rémission

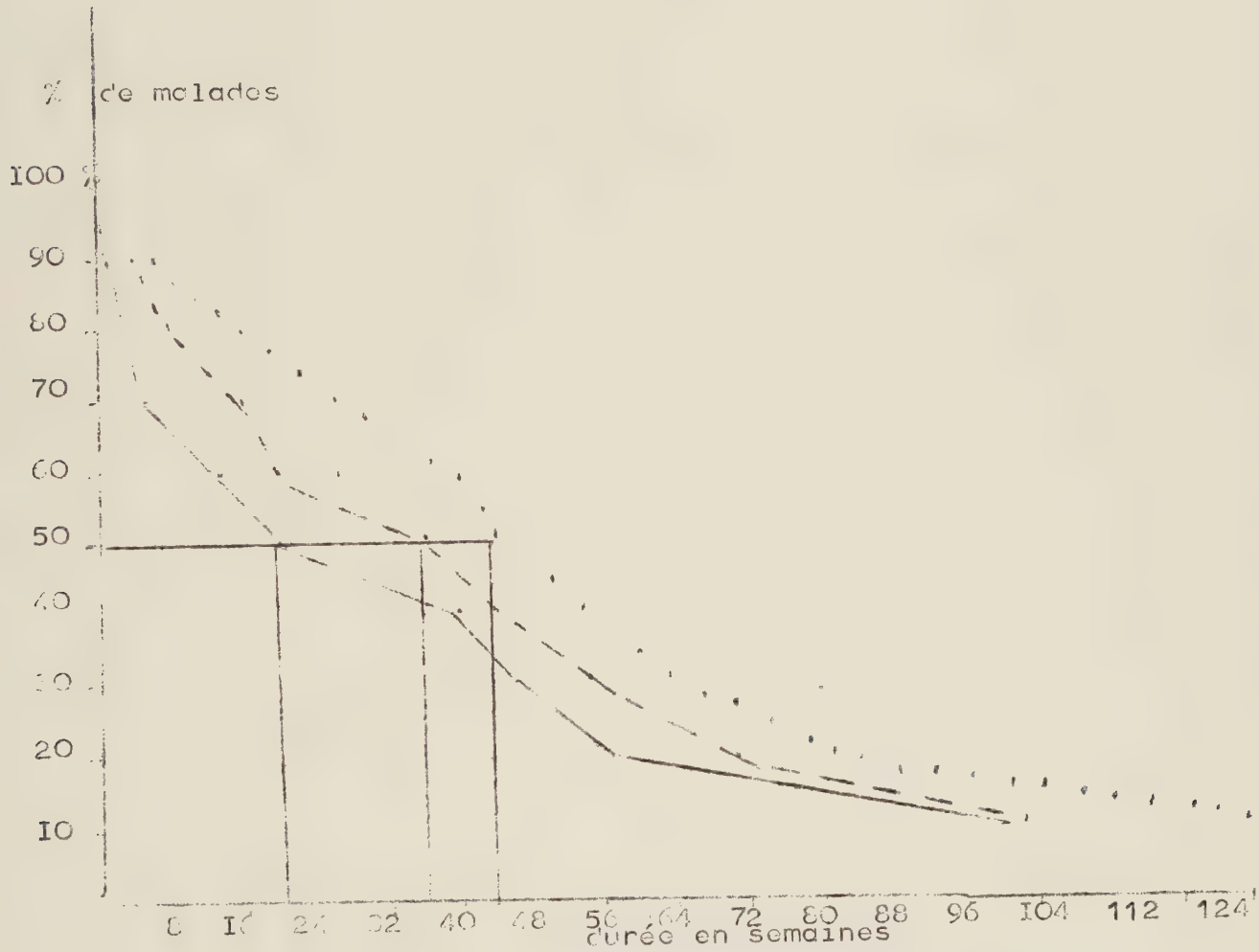

Figure 6 - Courbe de survie réelle chez les enfants atteints de L A L observés entre 1967 et 1972

——— Total - - - - - enfants traités 15 J. et plus

..... malades ayant présenté une rémission

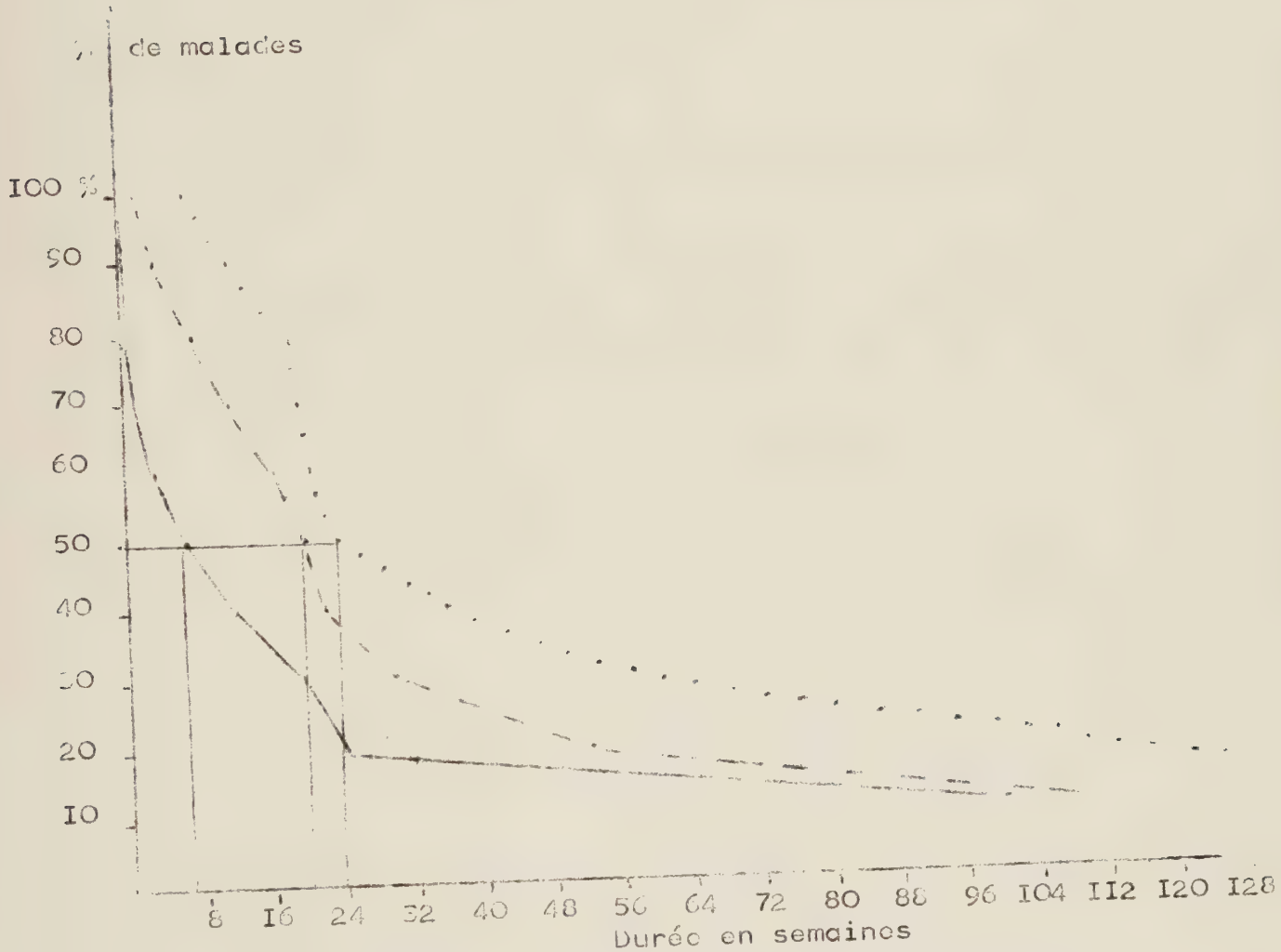

Figure 7 - Courbe de survie réelle chez les adultes porteurs de L. L observés entre 1967 et 1972

——— Total

- - - - - traités 15 J. et plus

..... ayant présenté une rémission

III. I2 - T R A I T E M E N T DE LA L. A. L EN I973 - I974

Après le traitement appliqué de I967 à I972, abordons celui de I973 à juin I974, dans le cadre de la L A L.

Nous traiterons comme dans le chapître précédent des méthodes, des cas observés et des résultats.

III. I2. I - LES METHODES THERAPEUTIQUES.

Le traitement d'attaque consiste en une polychimiothérapie utilisant en association les quatre agents suivants, systèmatiquement, dans les L A L comme dans les L A M :

- Prednisone à la dose de 90mg/m2/j
- Methotrexate " " 5mg/m2/j
- 6-Mercaptopurine à la dose de I,5mg/kg/j
- Vincristine " " " I à 2mg/m2/sem.

Malgré l'obtention d'une rémission complète, ce traitement est continué, dans la mesure du possible jusqu'à une durée totale de I2 semaines.

Par la suite il est relayé par un traitement d'entretien utilisant des réinductions prophylactiques pendant une semaine sur trois pour les malades résidant à ALGER, pendant une semaine sur quatre pour ceux qui habitent hors d'ALGER.

Les seconds seuls reçoivent du Purinethol entre deux réinductions. Ces réinductions sont de deux Types administrés alternativement :

- Reinduction A utilisant les quatre drogues citées plus haut (toujours en association)
- Reinduction B où la Vincristine est remplacée par le Cyclophosphamide.

La surveillance du traitement comporte un hémogramme au moment de chaque réinduction, auquel s'ajoute une fois sur deux un myelogramme, un examen du liquide cephalo-rachidien avec une injection intrathecale de M T X (0,Img/kg).

La survenue d'une rechute implique la reprise du même traitement que celui appliqué pour l'induction de la première rémission, sauf en cas de résistance.

Ainsi, depuis I973, le traitement quadruple associé a été appliqué à tous les Types de L A ; il a été prolongé pendant I2 semaines, et le rythme des ré inductions prophylactiques a été accéléré.

III. I2. 2 - CAS CLINIQUES.

Nous avons compté I6 cas soit 40 % de L A parmi les 40 cas soit [illegible] %, de L A observés du 0I / 0I / I973 au 30 / 06 / I974.

7, soit 4I %, sont de sexe masculin avec 6 enfants et I adulte.

9, soit 59 % sont de sexe féminin avec 4 enfants et 5 adultes.

I0 sont moins de I5 ans (enfants).

Sur ces I6 cas, I5 (I0 enfants et 5 adultes) ont été traités et seuls I3 (8 enfants et 5 adultes) l'ont été, pendant au moins deux semaines.

III. I2. 3 - RESULTATS OBSERVES.

L'efficacité du traitement d'induction est réflétée par les pourcentages de rémission complètes observés que nous avons exposés dans les tableaux XIV, XV, XVI. Ces taux sont calculés et notés de la même mamière que ceux observés entre I967 et I972.

Nous constatons ainsi 69 % de rémission chez la totalité des malades et 85 % chez ceux traités pendant au moins deux semaines. Les chiffres s'élévent à 88 % chez les enfants et sujets de sexe féminin, alors qu'ils ne sont que de 80 % chez les adultes et sujets de sexe masculin, ceci en considérant uniquement les malades traités pendant au moins deux semaines.

Les résultats du traitement d'entretien sont représentés dans les figures 8 et 9 où sont notées les durées de survie de chaque patient.

Nous voyons que parmi les onze malades entrés en rémission, 4 vivent toujours et 4 sont perdus de vue, si bien que les durées moyennes de rémission (I2 semaines) et de survie (24 semaines) constatées ne traduisent certainement pas la réalité. D'autre part, il n'est pas possible d'avancer des résultats en fonction de l'âge ou du sexe puisque les cas sont peu nombreux.

Pour tenter d'évaluer l'efficacité globale du traitement nous avons dressé des courbes de survie (figures II et I2) en fonction du nombre total de patients, de celui des sujets ayant présenté une rémission, et de l'âge.

Ce sont des courbes de survie réelles et ne traduiront pas exactement la réalité puisque sur les I6 malades observés, quatre vivent toujours et quatre sont perdus de vue.

La durée moyenne de survie constatée ainsi est de I2 semaines pour l'ensemble des sujets et 24 semaines pour les malades entrés en rémission. Elle est de quatre semaines pour l'ensemble des adultes et de 24 semaines pour l'ensemble des enfants.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

	NOMBRE DE MALADES					
REMISSION		TRAITES PLUS DE 15 JOURS	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
N	%				N	%
11	69			16	5	31
	73	13	15		4	27
	85	14			2	15

TABLEAU XIV : Taux de rémission complète: cas de L A L observés en 1973 - juin 1974.

	NOMBRE DE MALADES						
	REMISSION		TRAITES plus de 15 JOURS	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
	N	%				N	%
enfants	7	70		10	10	3	30
		70		10		3	30
		88	8			1	12
adultes	4	61			6	2	23
		80		5		1	20
		80	5			1	20

TABLEAU XV : taux de rémission complète en fonction de l'âge . Cas de L A L observés en 1973-1974

	[illegible]		NOMBRE DE MALADES				
	REMISSION		TRAITES PLUS DE 15 JOURS	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
	N	%				N	%
féminin	7	78			9	2	22
		88		8		1	12
		88	8			1	12
masculin	4	57		7	7	3	43
		57		7		3	43
		80	5			1	20

TABLEAU XVI : taux de rémission complète en fonction du sexe. Cas de L A L observés en 1973-1974

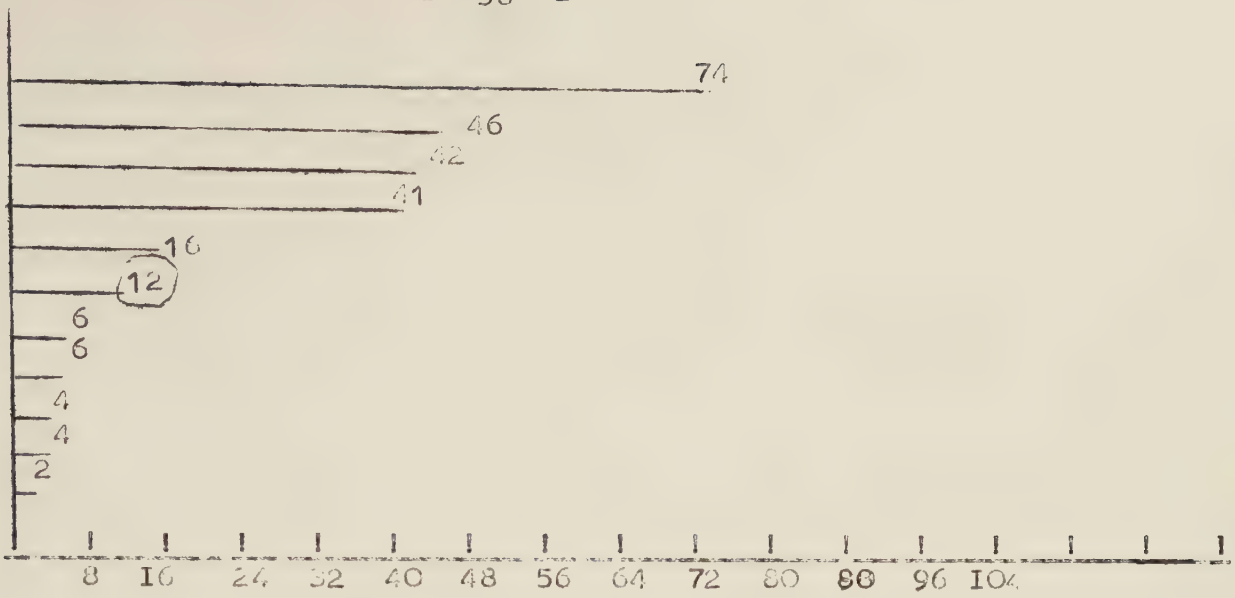

figure 8 : durée de la Ière rémission.

ensemble des malades atteints de L A L observés en 1973 - juin 1974. Echelle : ⊢—⊣ = 8 semaines

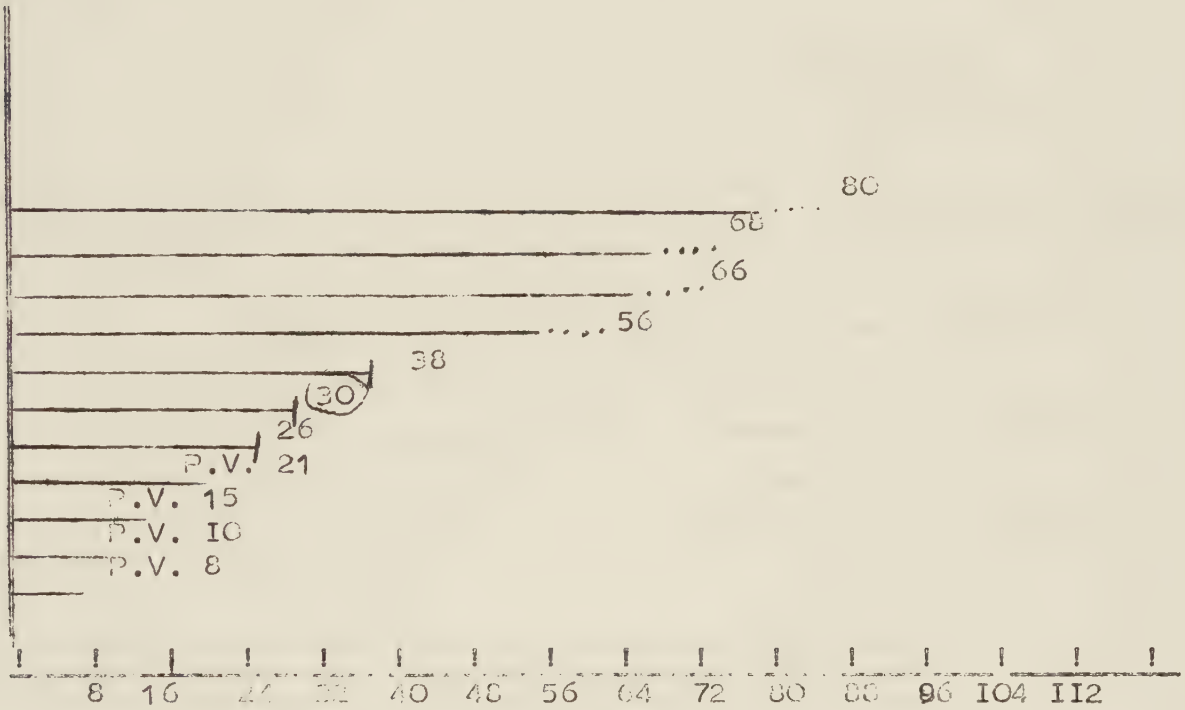

figure 9 : durée de survie chez les malades entrés en rémission : L A L observées en 1973- juin 1974.

⊢—⊣ = 8 semaines. —... encore en vie en juin 1974

——⊣ : décédé . P.V. : perdu de vue

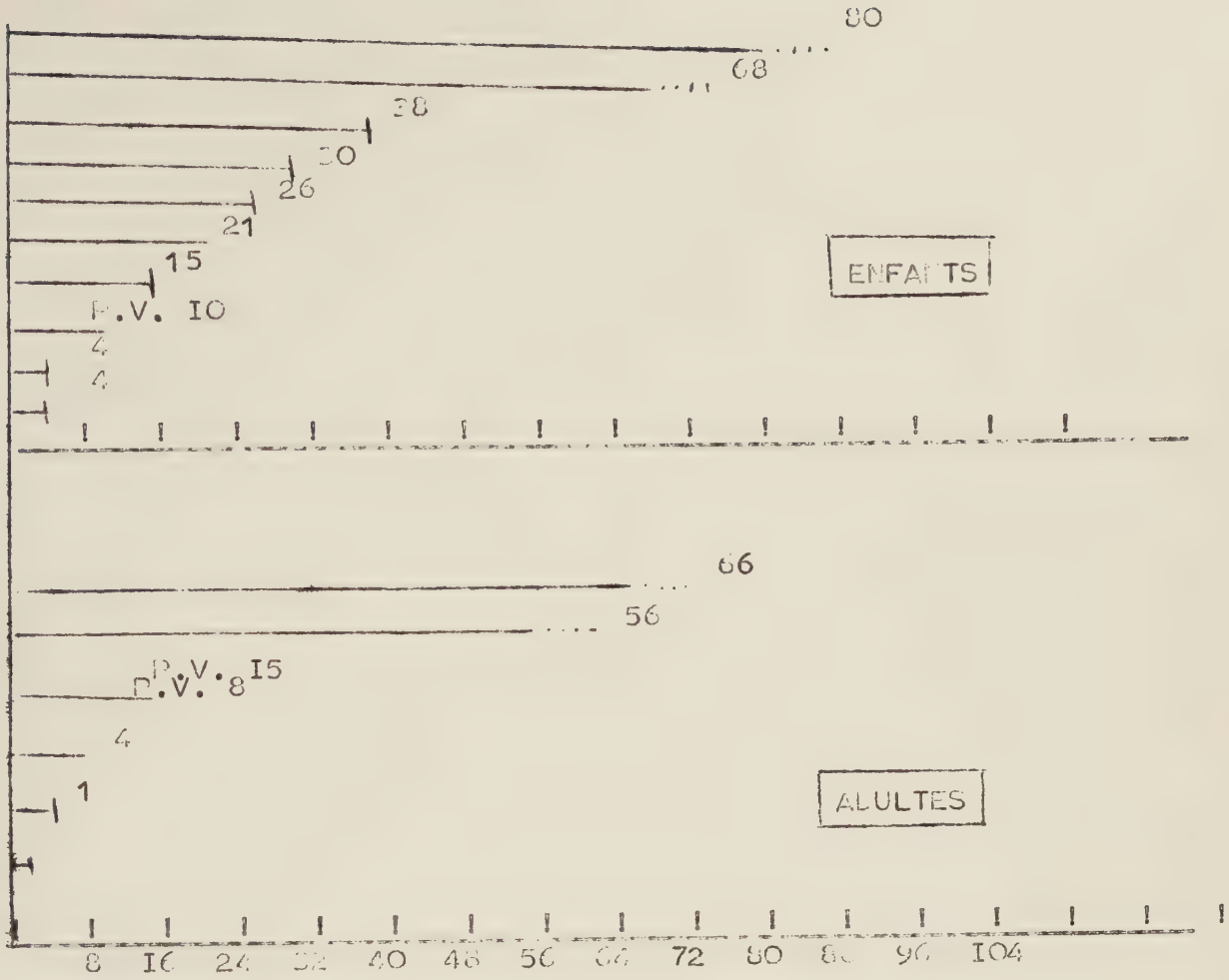

figure IO : Durée de survie chez l'ensemble des cas de L A L observés en I973 - I974

|——| = 8 semaines

——...: encore en vie

——|: décédé

P.V. : perdu de vue

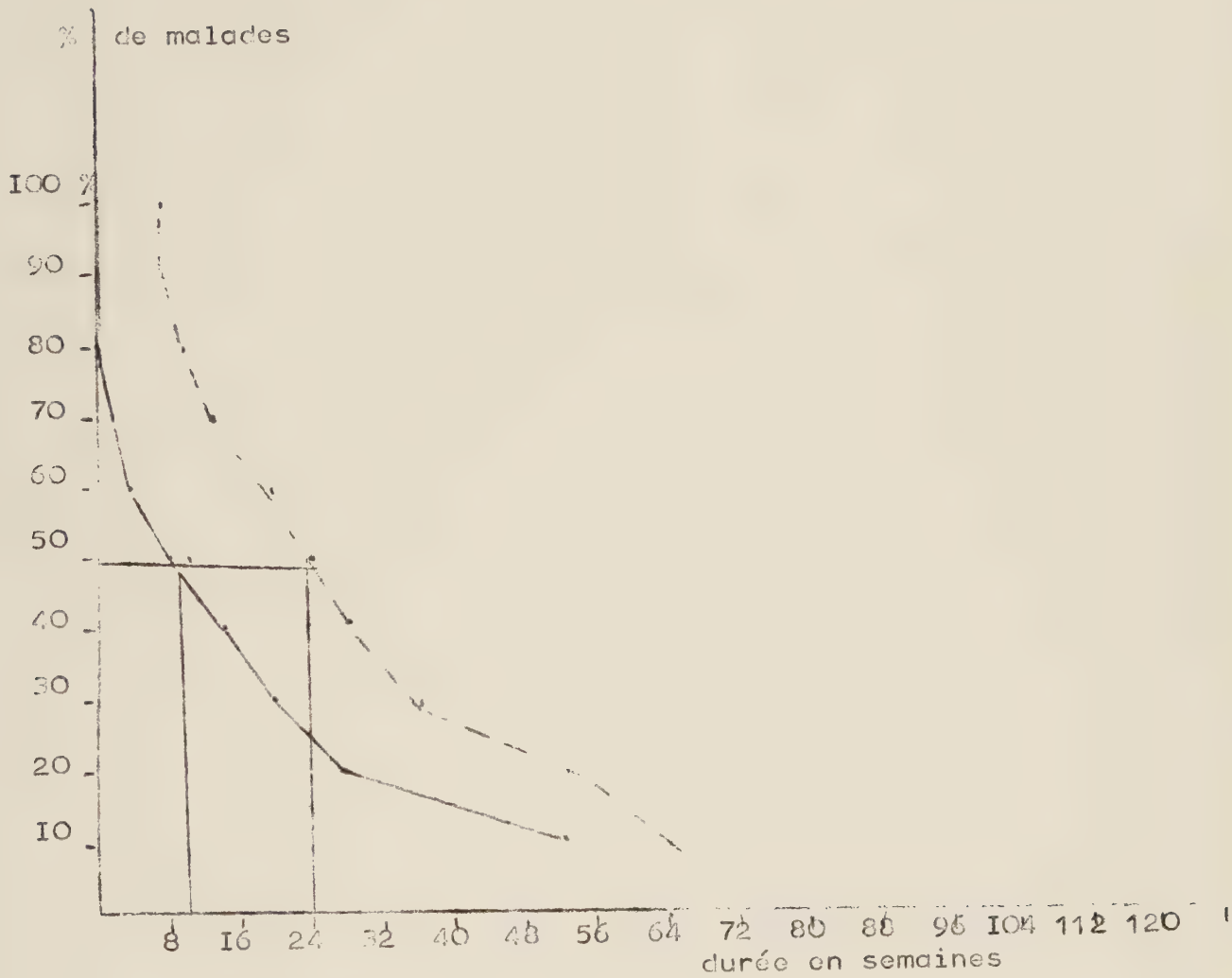

Figure 11 - Courbe de survie réelle chez les sujets porteurs de L A L observés de 1973 à juin 1974

——————— total
..... malades ayant présenté une rémission

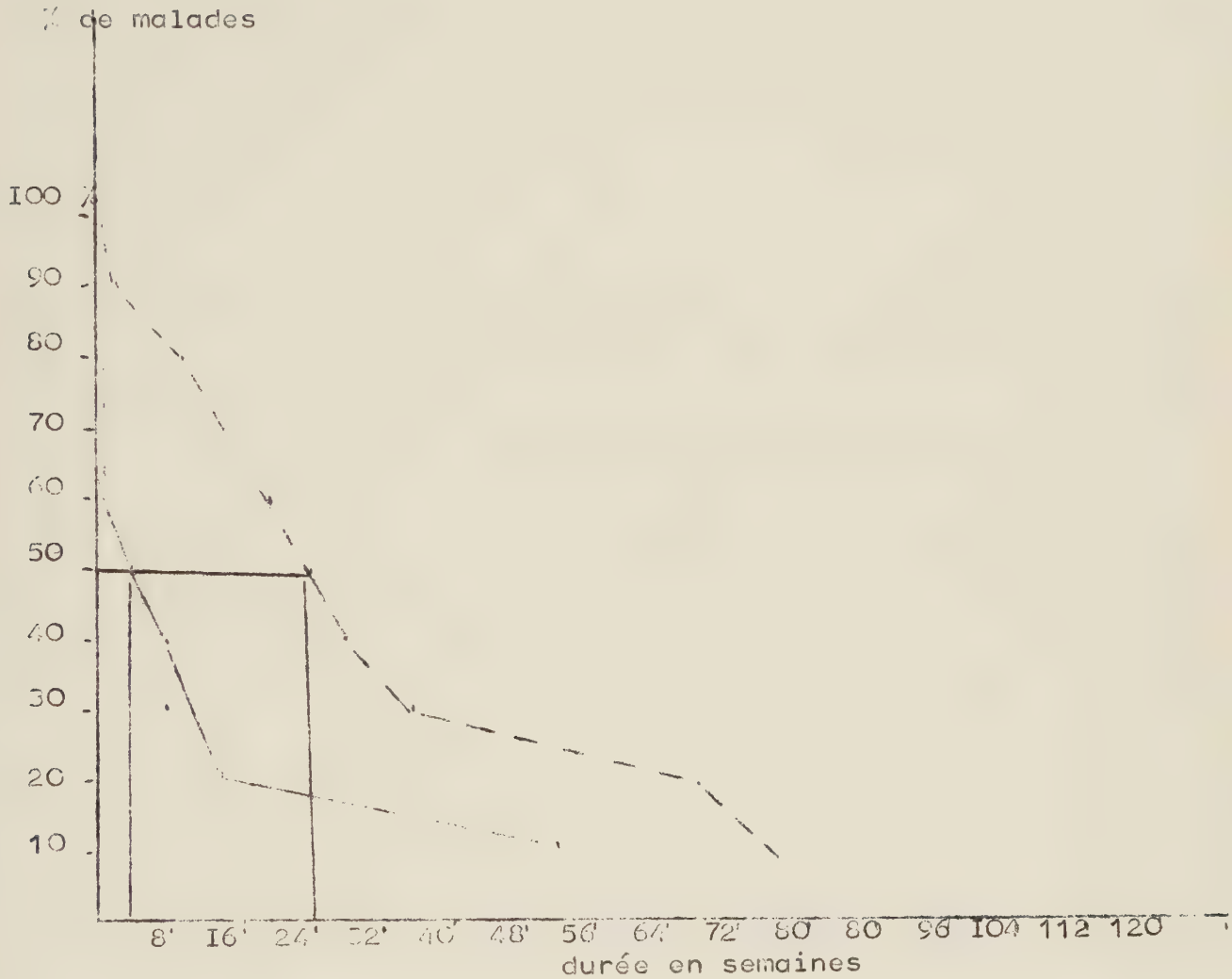

Figure 12 - Courbe de survie - Cas de L A L 1973 - 1974

- - - - - - - = enfants

_____ = adultes

III. 2 - LE TRAITEMENT DE LA L.A.M

-o-o-o-oo-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Comme pour le traitement de la L A L, nous exposerons successivement celui appliqué de I967 à I972 et celui de I973 à I974. Ici aussi nous traiterons des méthodes thérapeutiques utilisées, des cas cliniques et des résultats observés.

III. 2. I - TRAITEMENTS DES L A M DE I967 A I972.

III. 2.I. I - LES METHODES THERAPEUTIQUES.

Le traitement d'attaque consistait en l'administration d'une association de trois ou quatre agents antileucemiques parmi ceux que nous avons cités au chapître III. II. 1. L'association la plus utilisée était la suivante :

- Prednisone : 90mg/m2/j
- Methotrexate : 5mg/m2/J
- 6 Mercaptopurine : I, 25 mg/kg/j
- Vincristine : Img/m2/ pour la première injection puis : I à 2MG/m2/semaine.

En effet 67 malades sur I33, soit 50,5 %, étaient soumis à cette modalité.

Le traitement d'entretien était le même que celui de la L A L et était appliqué dès l'obtention d'une rémission complète.

Ses modalités sont exposées au chapître III. 11 - 1 de même que celles de la surveillance du traitement et le traitement des rechutes qui étaient identiques dans les deux types de L A.

III. 2 1.2 - CAS CLINIQUES.

Parmi les 245 cas de L A dénombrés à la Clinique Hématologique d'Alger entre I967 et I972, I33, soit 54,5 % étaient des cas de L A M.

Nous avons compté 8I(soit 6I %) sujets le sexe masculin dont 57 adultes et 52 (soit 39 %) de sexe féminin dont 44 adultes.

32 (soit 24,5 %) avaient moins de I5 ans et IOI (soit 75,5 %) avaient I5 ans et plus.

II4 malades (29 enfants et 85 adultes avaient reçu une chimiothérapie et seulement 8I (2Ienfants et 60 adultes) avaient été traités pendant au moins deux semaines.

III. 2 1 . 3 - RESULTATS OBSERVES.

Les résultats du traitement d'induction sont représentés dans les tableaux XVII, XVIII, XIX, XX qui montrent les pourcentages de rémission obtenus respectivement chez la totalité des malades, chez ceux traités par l'association : VCR + MTX + 6 MP + Pred, en fonction du sexe et enfin en fonction de l'âge. Ces taux sont rapportés successivement à la totalité des malades, aux sujets traités aux sujets traités pendant au moins deux semaines.

Le tableau XXI expose les résultats du traitement d'induction par tranche d'âge.

Les malades traités pendant au moins deux semaines ont présenté 37 % de rémission, l'ensemble des sujets de sexe féminin 20 % et ceux de l'autre sexe 28 %.

Les pourcentages de 71 % et 30 % obtenus respectivement chez la totalité des enfants et la totalité des adultes traités pendant au moins 15 jours s'élévent à 86 % et 45 % chez ceux qui ont reçu l'association : VCR + MTX + 6 MP + Pred

Le taux de 58 % obtenu chez les sujets âgés de 0 à 29 ans, n'est que de 19 % pour la tranche d'âge 30 - 44 ans et de 20 % pour les sujets âgés de 60 ans et plus.

Aucune rémission n'a été observée chez ceux âgés de 45 à 59 ans.

REMISSIONS		NOMBRE DE MALADES			ECHEC	
N	%	TRAITES I5 J. ET PLUS	TRAITES	TOTAL	N	%
33	25			133	IOO	73
	26		126		93	74
	37	90			57	63

TABLEAU XVII . Résultats du traitement d'induction appliqué entre I967 et I972 - totalité des cas de L A M

	REMISSION		NOMBRE DE MALADES		ECHEC	
	N	%	TRAITES PLUS DE I5 J.	TRAITES	N	%
enfants	13	59		22	9	41
		86	15		2	44
adultes	17	29		45	32	7I
		45	29		16	55

TABLEAU XVIII . Résultats du traitement d'induction. - Cas de L A M (I967-I972) soumis à l'association Cortancyl - Oncovin - Methotrexate - Purinethol

SEXE	NOMBRE DE REMISSION	% DE REMISSION	NOMBRE DE MALADES
féminin	IO	20	52
masculin	23	28	8I

TABLEAU XIX. - Résultats du traitement d'induction en fonction du sexe - L A M (I967 - I972)

	NOMBRE DE MALADES		NOMBRE DE MALADES				
	REMISSION		TRAITES PLUS DE I5J.	traites	Total	ECHEC	
	N	%				N	%
enfants	15	47			32	17	53
		52		29		14	48
		71	21			6	29
adultes	18	18			101	83	82
		21		85		67	79
		30	60	85		42	70

TABLEAU XX : Résultats du traitement d'induction en fonction de l'âge : L A M (I967 - I972)

	NOMBRE DE MALADES		NOMBRE DE MALADES				
TRANCHE D'AGE	REMISSION		TRAITES PLUS DE 15 J.	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
	N	%				N	%
0 - 29 ans	30	40			75	45	60
		47		64		34	53
		58	52			22	42
30-44 ans	2	7			29	27	93
		11		18		16	89
		19	11			9	8I
45-59 ans	0	0			18	18	100
			7	11		11	
						7	
60 ans et plus	I	10			11	10	90
		17		6		6	83
		20	5			5	80

TABLEAU XXI - Résultats du traitement d'induction par tranche d'âge : L A M (1967 - 1972)

Comme pour la L A L, nous avons traduit les résultats du traitement d'entretien sur des graphiques (figures I3 et I4) où sont représentées les durées de rémission et de survie de chaque malade et qui permettent de comparer celles des sujets ayant reçu des réinductions prophylactiques avec l'un ou l'autre rythme et ceux qui n'en ont pas bénéficié.

Le tableau XXII montre les durées médianes de rémission et de survie en fonction du traitement reçu.

Pour les malades qui n'ont pas bénéficié des réinductions, enfants ou adultes, la durée médiane de rémission est de 9 semaines, celle de survie est de 2I semaines.

Ces chiffres s'élèvent à 24 et 59 pour les enfants, à 3I et 62 pour les adultes, à 26 et 60 pour le total, chez les malades qui ont reçu des réinductions.

Si nous rapportons ces données en considérant tous les malades entrés en rémission, la durée médiane de rémission est de I6 semaines (I8 pour les enfants, I7 pour les adultes) et celle de survie est de 48 semaines (53 pour les enfants, 42 pour les adultes).

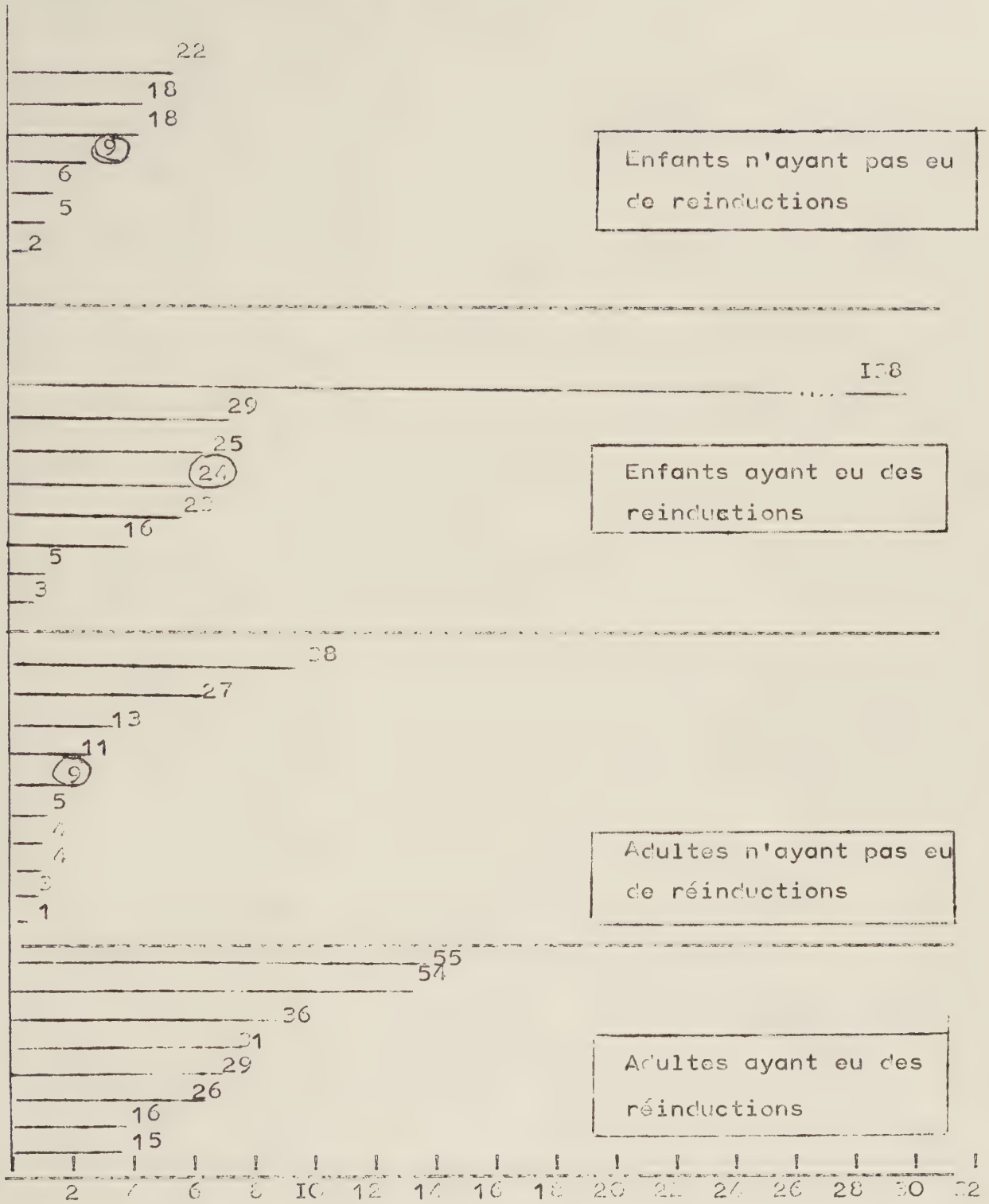

Figure 13 - Durée de rémission en semaines chez les sujets porteurs de L A M observés entre 1967 et 1972
Echelle !---! = 8 semaines

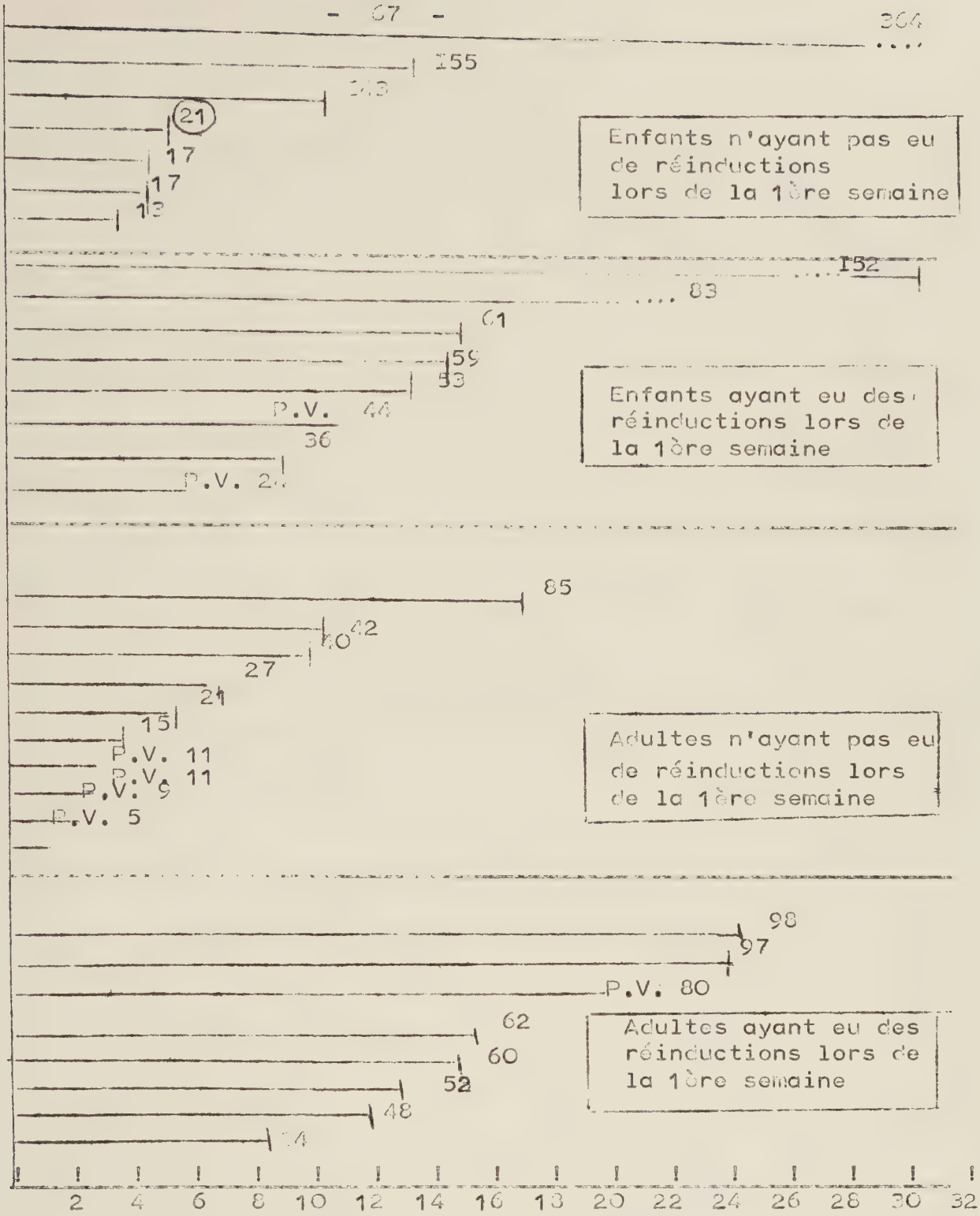

Figure 14 / durée de survie en semaines chez les sujets porteurs de L A M, ayant présenté une rémission, observés entre 1967 et 1972. Echelle !---! = 8 semaines

___...en vie - ——|. décédé - P.V. perdu de vue

TYPE DE TRAITEMENT D'ENTRETIEN RECU	DUREE MEDIANE DE REMISSION			DUREE MEDIANE DE SURVIE		
	E	A	E+A	E	A	E+A
sans réinductions	9	9	9	21	21	21
avec réinductions	24	11	26	59	62	60
avec et sans réinductions	16	16	17	53	42	48

TABLEAU XXII

Durées médianes de rémissions et de survie

Cas de L A M (1967 - 1972)

Les résultats globaux du traitement sont représentés par les courbes de survie réelles (figures I5, I6, I7) dressés sur le même modèle que celui de la L A L.

La durée médiane de survie constatée est de 4 semaines, lorsqu'elle est rapportée à la totalité des malades; elle est de I2 semaines chez ceux qui ont été traités pendant au moins deux semaines.

Elle s'élève à 48 semaines pour ceux entrés en rémission.

Les chiffres sont de I4, 38 et 53 semaines respectivement chez la totalité des enfants, les enfants traités pendant au moins quinze jours, les enfants entrés en rémission.

Chez les adultes ils sont de 4, 6 et 42 semaines respectivement pour le total, les malades traités pendant au moins deux semaines, et ceux qui ont présenté une rémission.

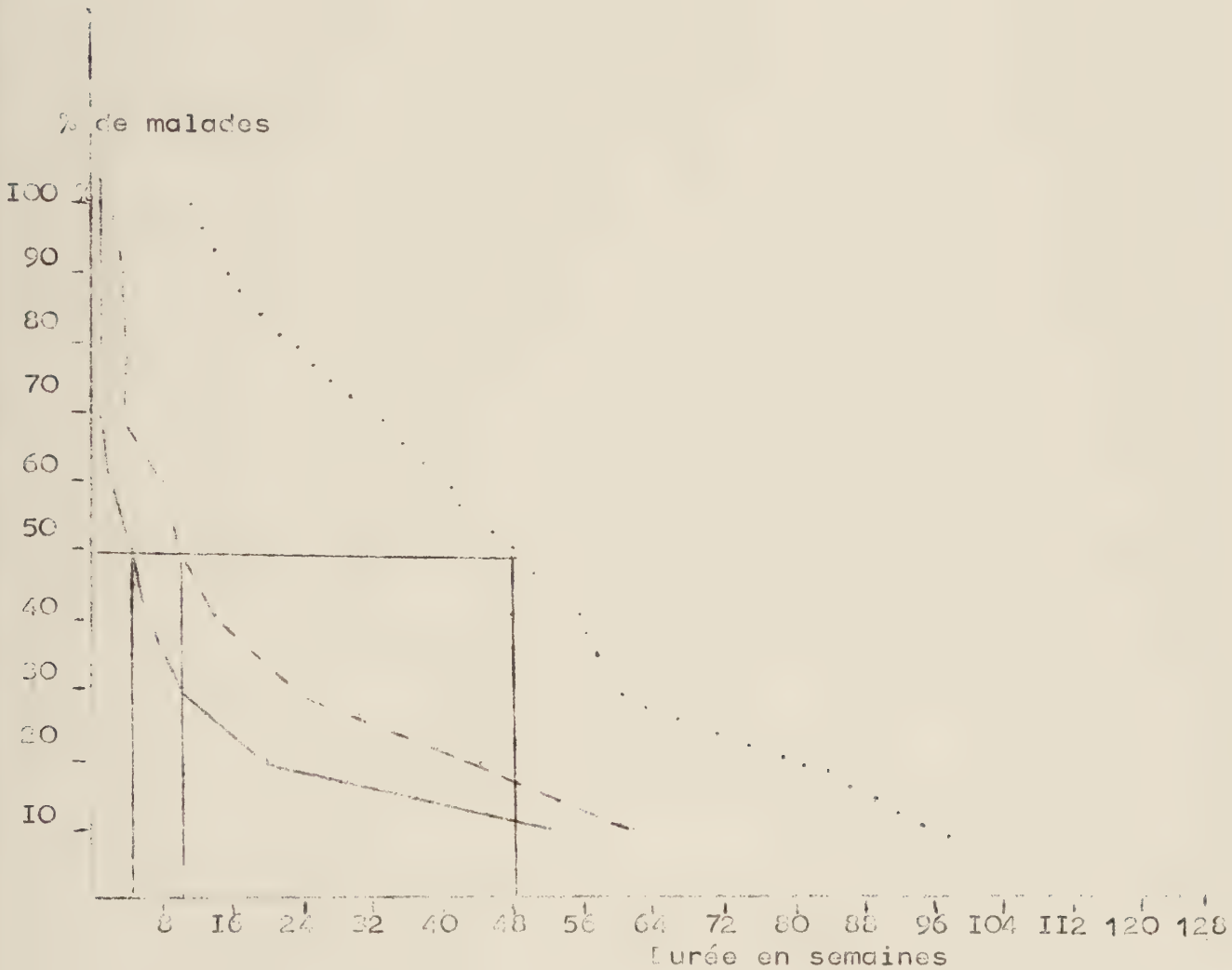

Figure 15 - Courbe de survie : cas de L A M (1967-1972)

_____ totalité des malades
- - - - - -malades traités plus de 15 jours
..... malades ayant présenté une rémission

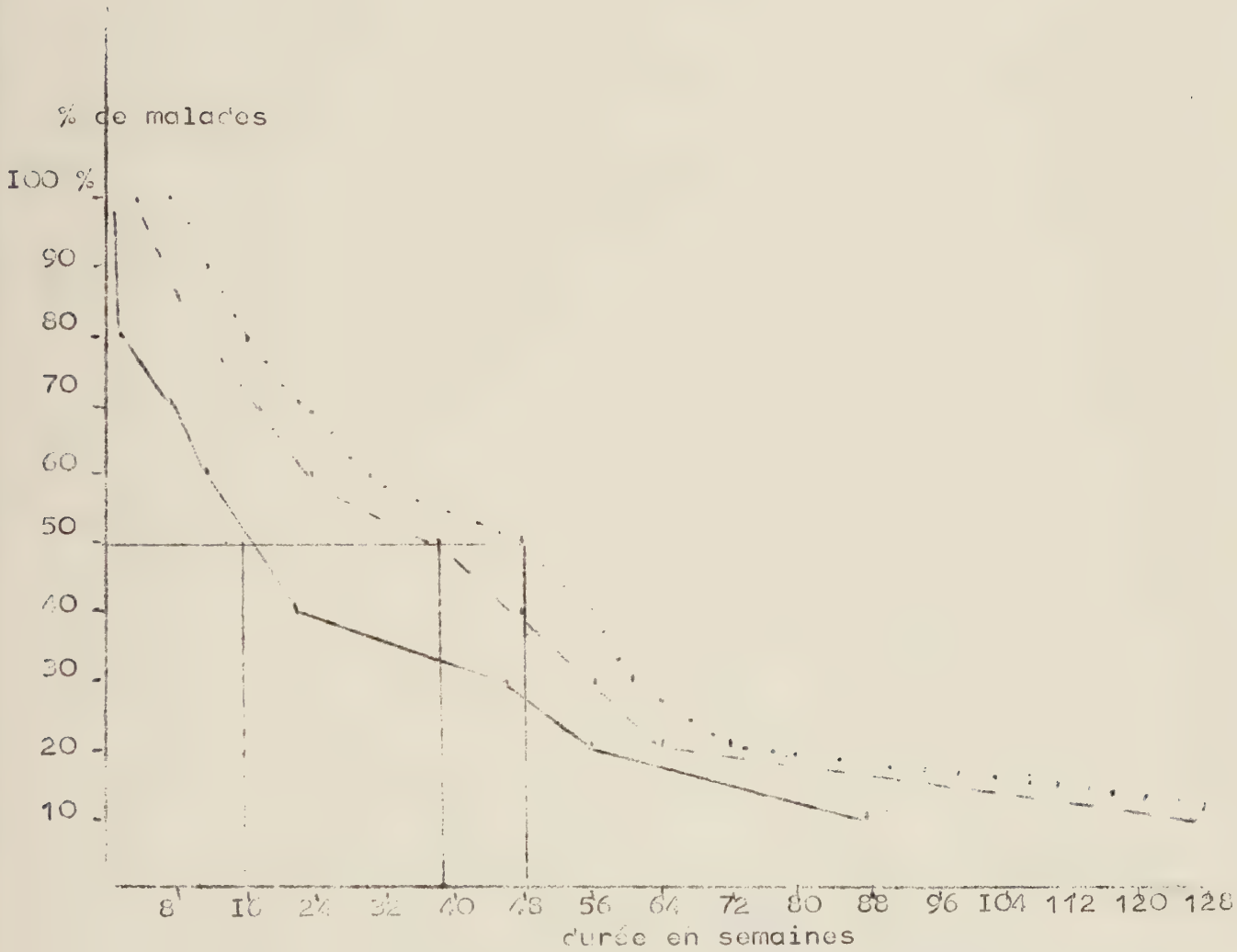

Figure 16 - Courbes de survie : enfants porteurs de L A H observés entre 1967 et 1972

——— Total - - - - - malades traités 15 J. et plus
..... malades ayant présenté une rémission

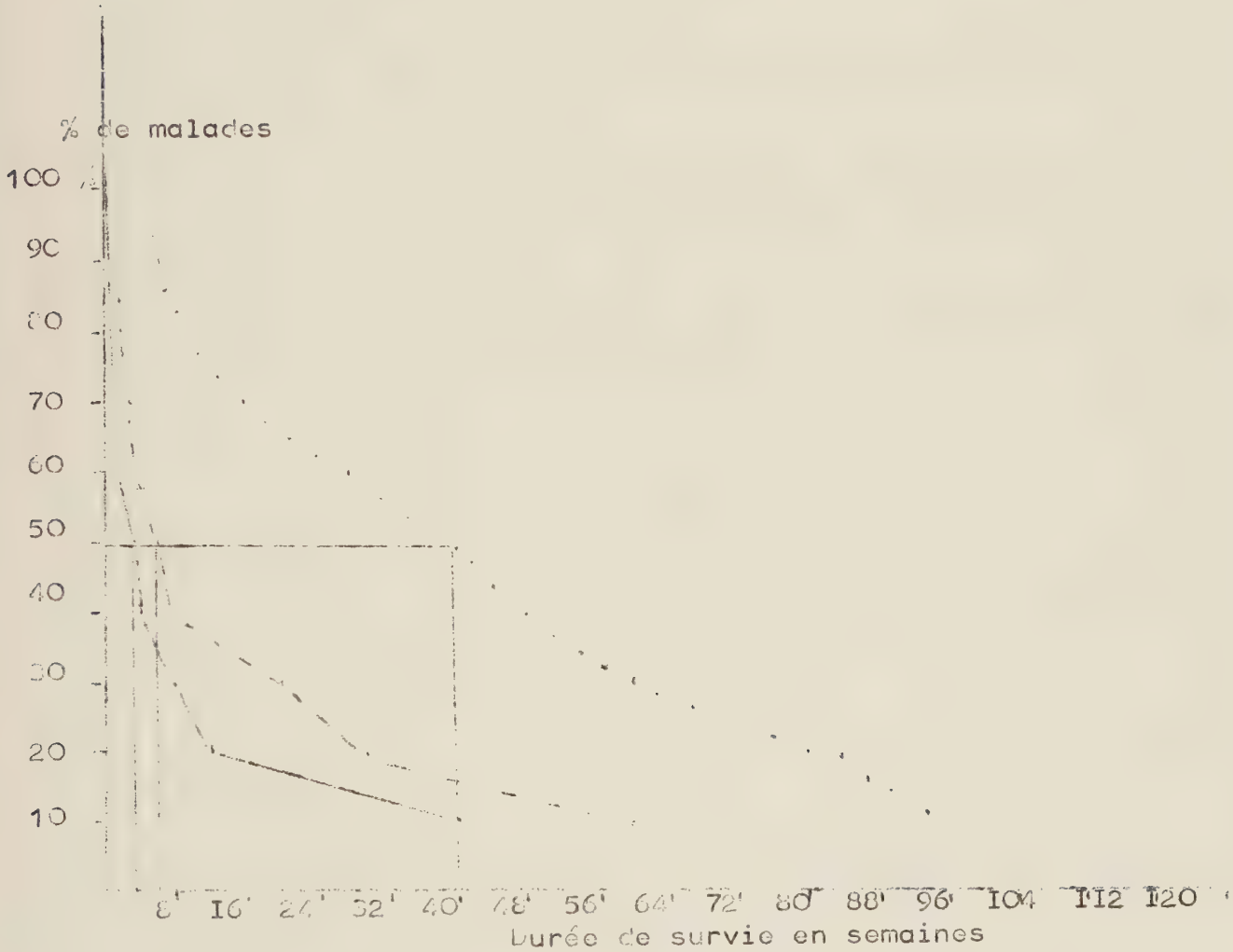

Figure I7 - Courbes de survie : adultes porteurs de L A M observés entre 1967 et 1972

_____ Total
- - - - - malades traités plus de 15 jours
.....malades ayant présenté une rémission

III. 2 2 - TRAITEMENT DE LA L. A. M. DE 1973 - 1974

III. 2 2. 1 - LES METHODES THERAPEUTIQUES.

Depuis 1973, les modalités du traitement de la L.A.M sont les mêmes que celles du traitement de la L.A.L.

Nous les avons traités dans le chapître III. 12 - 1. Nous n'y reviendrons pas.

III. 2 2. 2- LES CAS CLINIQUES.

De janvier 1973 à juin 1974, 24 cas de LAM, soit 60 % des cas de L.A., furent observés, dont 11 de sexe féminin et 13 de sexe masculin.

7 avaient moins de 15 ans et 17, 15 ans et plus.

Sur ces 24 cas, 22 (7 enfants et 15 adultes) ont été traités et seuls 19 (7enfants et 12 adultes) l'ont été pendant au moins quinze jours.

III. 2 2. 3- RESULTATS OBSERVES.

Les résultats du traitement d'induction sont figurés dans les tableaux XXIII, XXIV, XXV qui montrent des taux de rémission de 37 % chez les sujets traités 15 jours et plus, de 57 %, 25 %, 50 %, et 27 % respectivement chez les enfants, les adultes, les sujets de sexe féminin, ceux de sexe masculin, traités pendant au moins deux semaines.

Les résultats du traitement d'entretien se trouvent dans les figures I8 et I9 où sont représentées les durées de rémission et de survie de chaque malade.

La durée médiane de rémission observée est de 20 semaines et les patients entrés en rémission, ont une durée médiane de survie de 39 semaines.

Les courbes de survie réelles (fig. 21 et 22) contrairement à celles dressées dans le cadre de la L.A.L., traduisent la valeur globale réelle du traitement puisque plus de la moitié des malades sont décédés.

La durée de survie moyenne est de 8 semaines pour la totalité des malades et pour les enfants. Elle n'est que de 4 semaines pour les adultes.

NOMBRE DE MALADES						
REMISSION		TRAITES PLUS DE I5 J.	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
N	%				N	%
7	29			24	I7	7I
	32		22		15	68
	37	19			12	63

Tableau XXIII : taux de rémission complète
cas de L A M observés en 1973 - juin I974

NOMBRE DE MALADES							
	REMISSION		TRAITES PLUS DE I5 J.	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
	N	%				N	%
enfants	4	57			7	3	43
		57		7			
		57	7				
adultes	3	18			17	14	82
		20		15		12	80
		25	12			9	75

TABLEAU XXIV : taux de rémission complète
en fonction de l'âge - L A M (I972 - I974)

NOMBRE DE MALADES							
	REMISSION		TRAITES plus de 15j.	TRAITES	TOTAL	ECHEC	
	N	%				N	%
féminin	4	36		[illegible]	II	7	64
		40		10		6	60
		50	8			4	50
masculin	3	1[illegible]		[illegible]	13	I0	77
		25		I2		9	75
		27	11			8	73

TABLEAU XXV : Taux de rémission complète en fonction du sexe - L A M (I973 - I974)

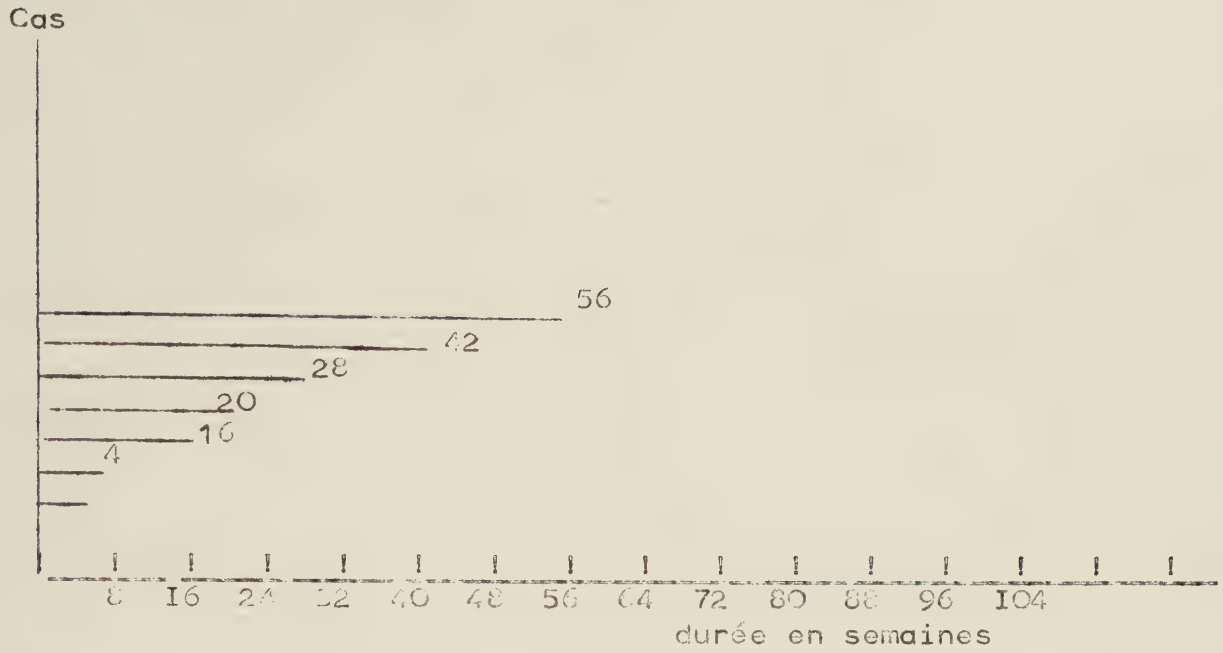

figure 18 : durée de la première rémission
L A M (1973-1974)

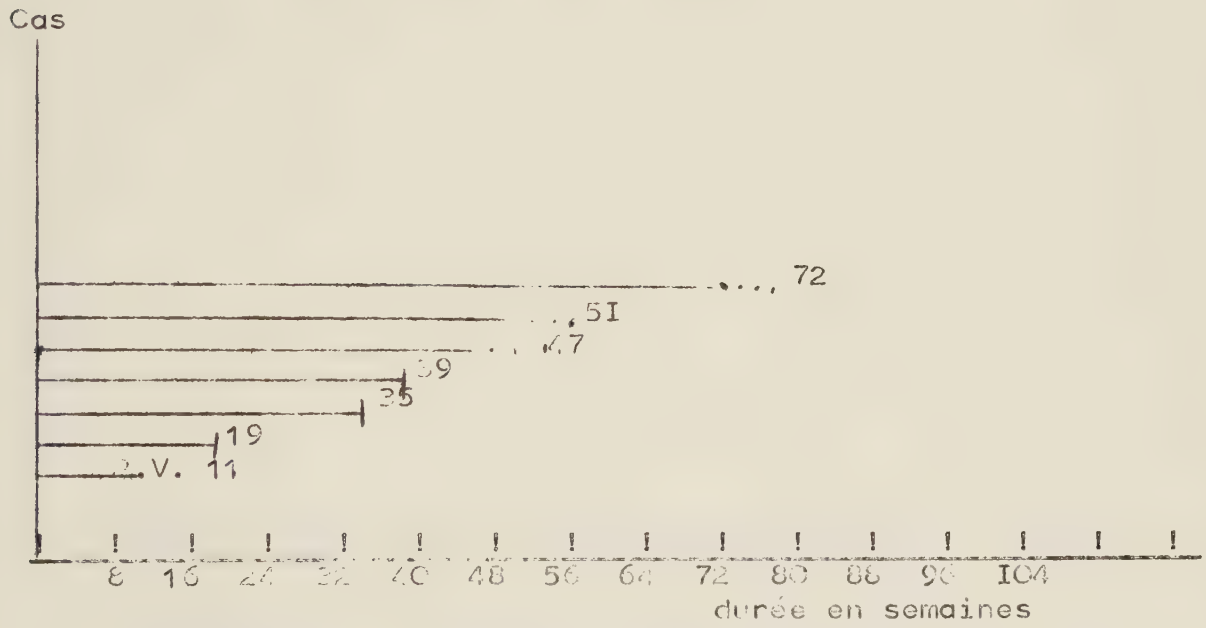

figure 19 : durée de survie chez les sujets ayant présenté une rémission. L A M (1973-1974)

!---! = 8 semaines ...... en vie ——! décédé
P.V. perdu de vue

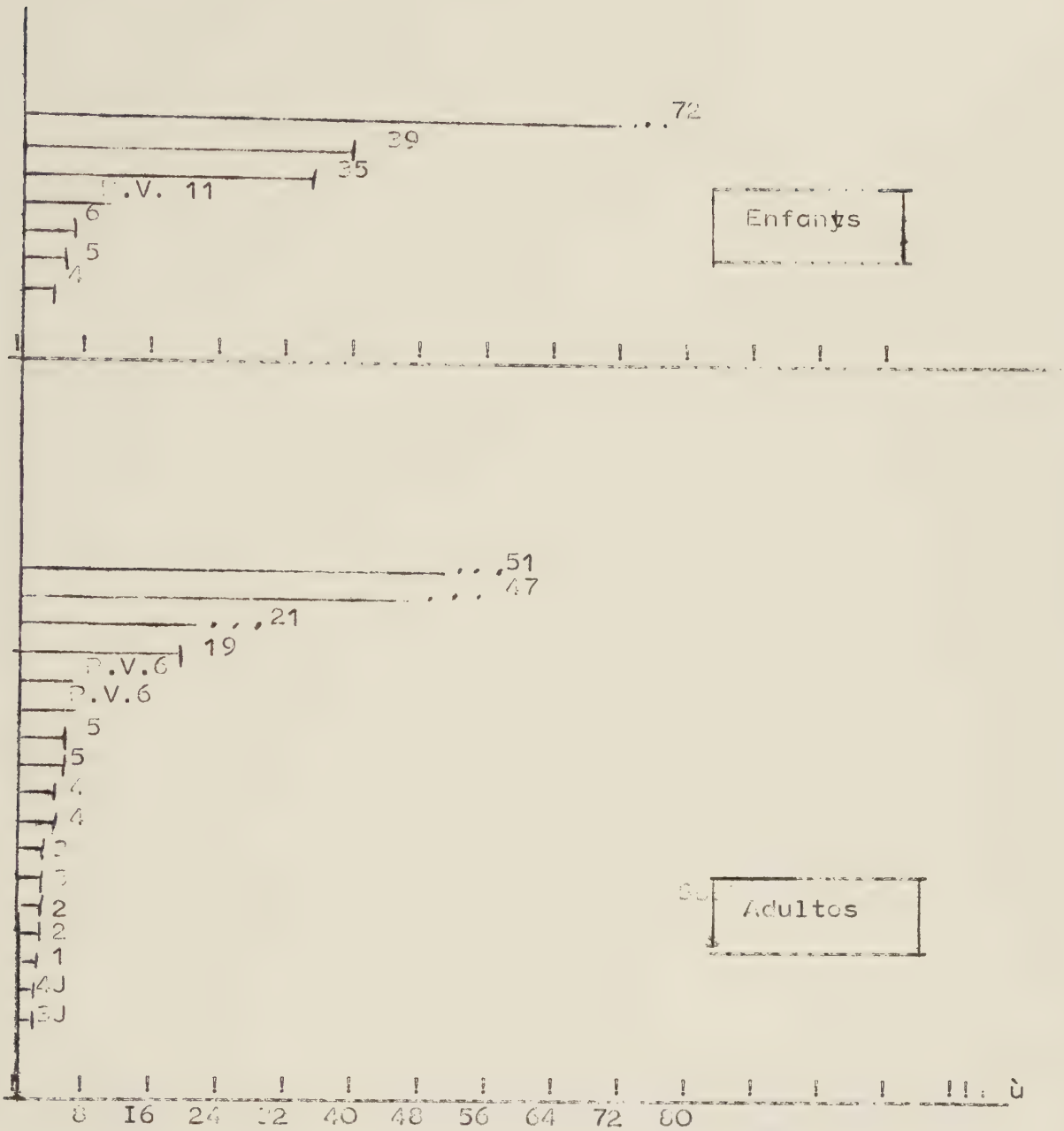

figure 20 : durée de survie en semaines
L A M (1973-1974)

!---! = 8 semaines ——... en vie ——! décédé
P.V. perdu de vue

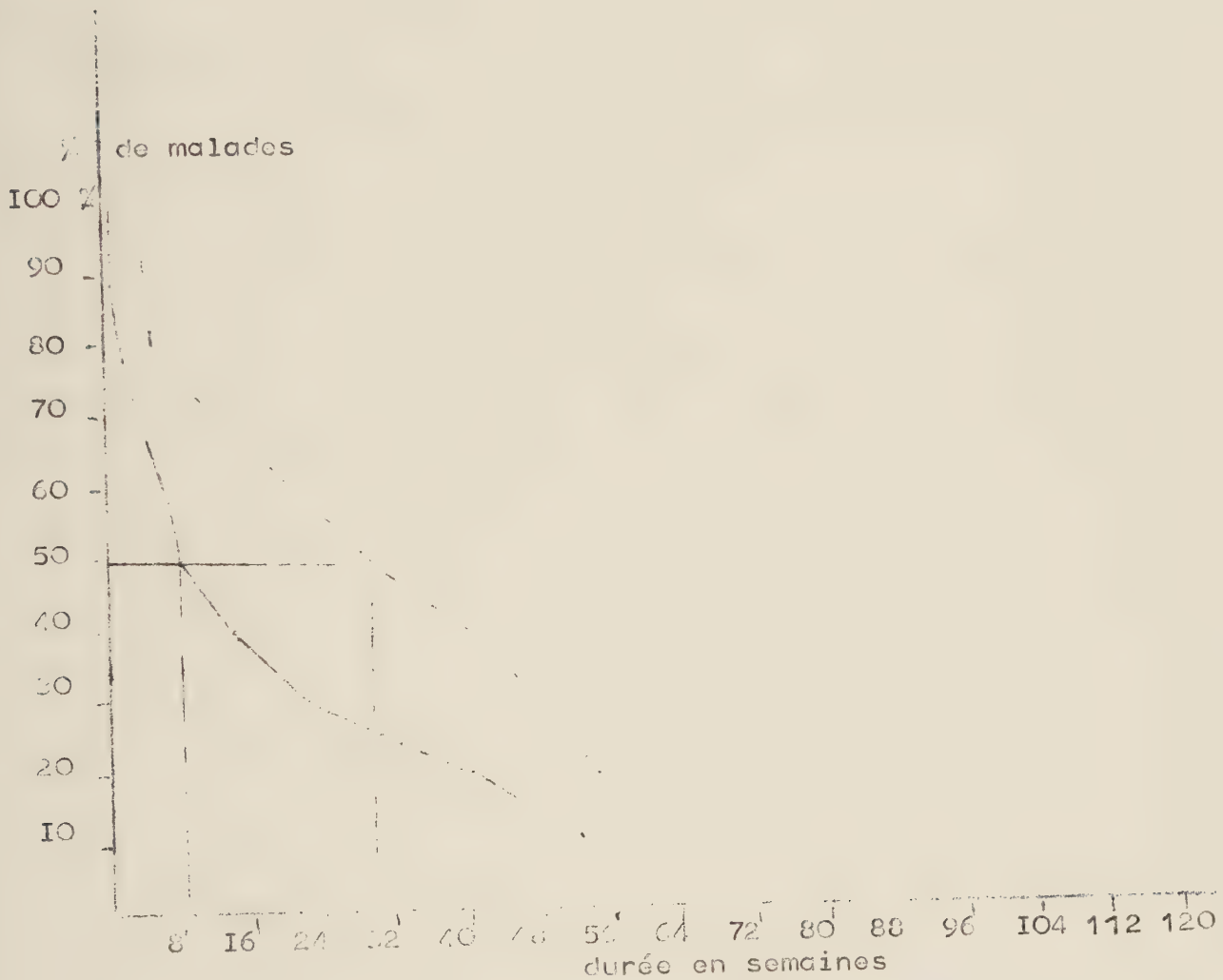

Figure 21 - Courbe de survie chez les cas de L A M 1973 - 1974

——— Total - - - - - malades ayant présenté une rémission

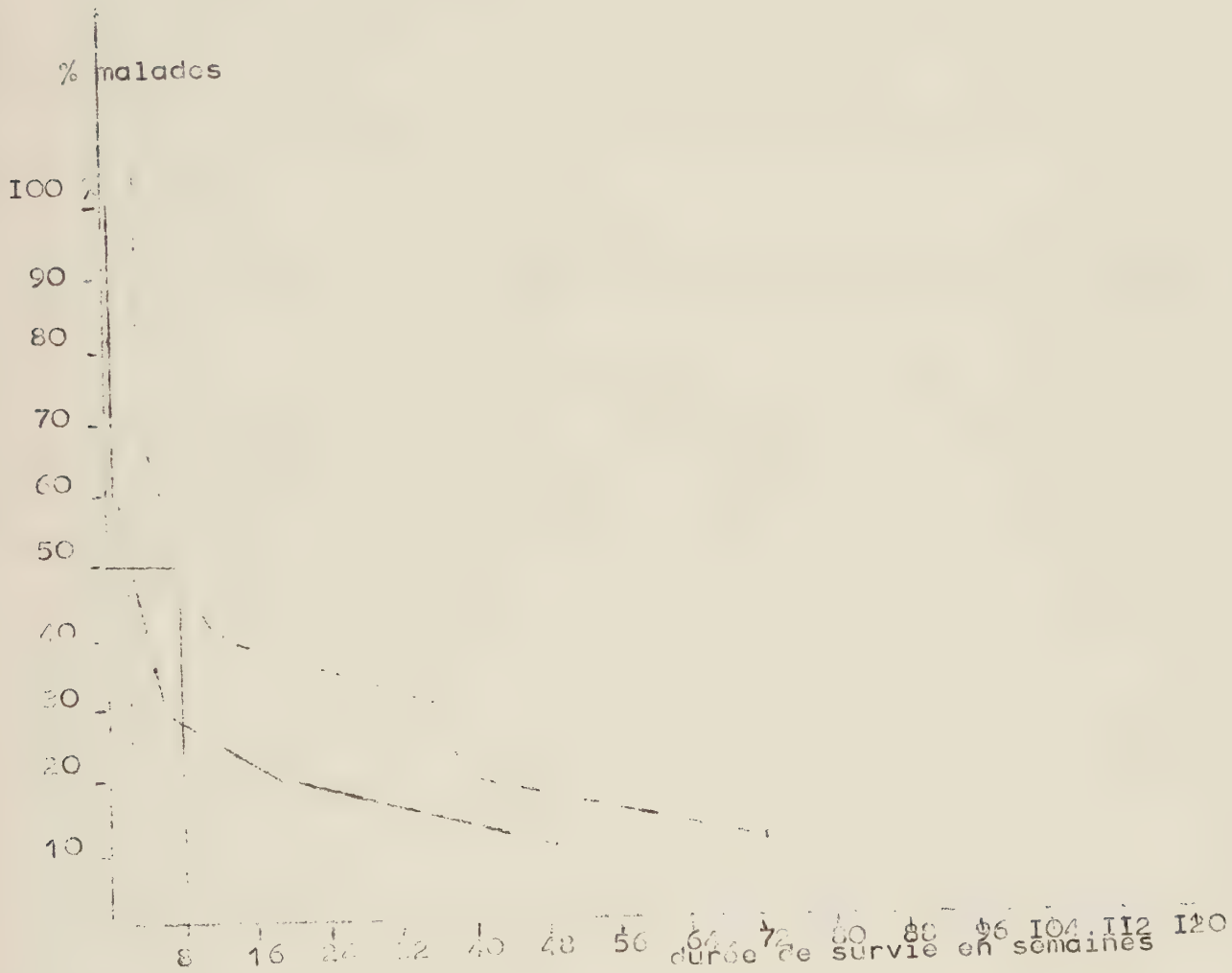

Figure 22 : Courbe de survie (réelle) : cas de L A M
1973 - 1974

- - - - enfants
_____ adultes

IV. - COMMENTAIRES.

Les données que nous avons exposées dans la partie précédente méritent à notre sens d'être commentées sur plusieurs points : pourquoi avoir modifié le traitement des L. A. à partir de 1973 et, au bout de 18 mois, le bilan que nous avons dressé justifie-t-il cette nouvelle attitude ?

IV. 1 - LE PRONOSTIC GLOBAL DES L.A. EST MAUVAIS.

Certes, les L.A sont des affections encore aujourd'hui presque toujours mortelles à échéance plus ou moins brève. C'est justement le recul de cette échéance qui marque les progrès thérapeutiques lentement accomplis au cours des ans. L'allongement de la survie des malades est d'abord fonction de la rémission obtenue, ensuite de l'efficacité du traitement d'entretien.

285 malades font l'objet de ce travail; 113 sont entrés en rémission, c'est à dire un peu moins de 40 %. Ce résultat global peut être nuancé en fonction de l'âge des malades et du Type de L.A. dont ils sont atteints.

Nous avons observé chez les enfants 59 % de rémissions (65 / 110) et 27 % chez les adultes (48 / 175). Ainsi se trouve confirmée une donnée qui semble bien être universelle, le pronostic immédiat moins mauvais

chez les enfants que chez les adultes.

Dans chaque Type de leucemie se retrouve la même notion. Ainsi pour les L A L, le pourcentage global de rémission étant de 52 % (73 / 128), il s'élève à 65 % chez les enfants (46 / 71) et s'abaisse à 47 % chez les adultes (27 / 57). Pour les L A M, le pourcentage global de rémissions étant de 25 % (40 / 157), il est tout de même de 49 % chez les enfants (19 / 39) et de 18 % chez les adultes (21 / 118). Les différences observées sont statistiquement significatives.

Les courbes de survie présentées dans la partie précédente sont suffisamment éloquentes. La médiane de survie pour l'ensemble des 285 cas s'établit aux alentours de 2 mois. Pour les malades entrés en rémission, elle est notablement plus longue, puisqu'elle va de 6 à 9 mois selon le Type de L.A et l'âge du malade : les L A M ont une survie au moins aussi longue (médiane pour les enfants : 43 semaines) pour les adultes : 42 semaines que les L A L (médiane pour les enfants: 30 semaines; pour les adultes : 22 semaines) bien qu'il soit classique au point de figurer dans les manuels (23), le contraste entre la difficulté plus grande à obtenir une rémission dans les L A M et, si elle est obtenue, la survie d'aussi bonne qualité mérite d'être souligné à nouveau.

IV. 2 - MODIFICATIONS DU TRAITEMENT INTERVENUES EN 1973.

Dans le Service d'Hématologie du C.H.U. d'ALGER, un premier bilan des résultats obtenus entre 1963 et 1966 a conduit à abandonner une chimiothérapie légère pour adopter une polychimiothérapie, l'augmentation attendue du pourcentage de rémission s'est produite (2). Un second bilan dressé en 1972 sur une partie des 285 malades dont il est question dans notre travail a permis de dégager deux notions : l'insuffisance du traitement initial, sur le plan symptomatique (I), la précocité des rechutes, due à l'insuffisance du traitement spécifique initial, soit à celle du traitement d'entretien, soit aux deux à la fois (46).

Le traitement symptomatique méritait un effort particulier: compensation de l'anémie, antibiothérapie adaptée aux infections surgies au cours du traitement d'induction, lutte contre les hémorragies. Disons simplement, puisque ce n'est pas là l'objet de notre travail, que le résultat de cet effort n'est pas encore évident.

En effet, l'indice le plus net de l'efficacité (ou de l'échec) de ce traitement semble bien être le nombre de patients survivant aux deux premières semaines de traitement. Globalement ce nombre est de 201 soit 70 % pour les 285 malades, identique à peu de chose près, dans

chaque catégorie de leucémies (L A L : 92/I28 ; L A M : I09/I57).

De I967 à I972, I69 sujets, sur 245, ont franchi le cap des deux premières semaines; entre I973 et les six premiers mois de I974, 32 sujets sur 40 ont fait de même, l'augmentation du pourcentage (80 au lieu de 69) n'est pas statistiquement significative.

Cela tient sans doute à plusieurs causes : nombre restreint de cas dans la série la plus récente, dépendance vis-à-vis de services extérieurs, mais il n'est pas encore possible de se prononcer sur ce point.

Le traitement spécifique a été modifié, on l'a vu, de trois façons. Tout d'abord, la chimiothérapie quadruple a été uniformément appliquée, aux L A L comme aux L A M; ensuite, elle a été poursuivie pendant I2 semaines pour renforcer l'effet, initialement obtenu, lorsqu'une rémission était obtenue (traitement dit de consolidation); enfin, le traitement d'entretien a été basé sur des réinductions plus proches les unes des autres qu'auparavant. Deux questions doivent être maintenant abordées, pour évaluer les résultats de ces modifications :

- quelles ont été leurs conséquences sur le Taux de rémissions ?
- et sur la survie des malades ?

Nous allons nous efforcer d'y répondre à propos de chaque Type de leucémie.

IV. 3 - RESULTATS OBTENUS DANS LES L.A.L.L.

IV. 3. I - INDUCTION.

Durant la période I967-I972, 56 % des malades (62/II2) sont entrés en rémission; si l'on ne prend en compte que les malades traités pendant plus de I5 jours - délai que nous considérons comme nécessaire pour que les cytostatiques aient le temps de manifester leur effet - , ce pourcentage s'élève à 77 % (62/79); la différence entre ces deux pourcentages indique, à notre sens que le taux de rémissions obtenues à Alger est comparable à celui des séries étrangères utilisant le même type de traitement (basé sur la Prednisone et la Vincristine) lorsque le traitement symptomatique est suffisamment efficace.

Durant la période I973-I974, 70 % des malades (II/I6) sont entrés en rémission; ce pourcentage s'élève à 85 si l'on ne tient compte que des malades traités pendant plus de I5 jours (II/I3). La progression des pourcentages, d'une période à l'autre, n'est pas statistiquement significative. Elle est cependant encourageante, et peut inciter à poursuivre le traitement quadruple pour vérifier son efficacité sur un plus grand nombre de cas.

D'un autre côté, l'amélioration obtenue est peut-être simplement due à celle du traitement symptomatique, puisque le tableau XII montre que des pourcentages

semblables ont été observés chez des malades traités par la seule association Prednisone - Vincristine.

IV . 3. 2 - PREMIERE REMISSION.

La durée de la rémission est plus longue chez les malades ayant reçu systématiquement des réinductions : c'est ce qui ressort de la lecture de la figure I, mais elle varie selon le rythme des réinductions. Pour la période I967-I972, deux rythmes de réinductions ont été employés, et la différence entre les durées de rémission que l'on observe sur le graphique n'est pas statistiquement significative (test des rangs, de WILCOXON). La médiane est semblable dans les deux cas.

Pour la période I973-I974, la rémission a débuté pendant les I2 semaines du traitement initial. On a constaté à la lecture de la figure 8 qu'il semble y avoir deux groupes de malades : les uns rechutant précocement (2 à I6 semaines), les autres beaucoup plus tardivement (4I semaines et plus). A ces données différentes doivent correspondre des temps de doublement très différents pour les cellules leucéniques.

IV. 3. 3 - SURVIE.

La médiane de survie dans la première période a été de 52 semaines pour les malades ayant subi des réinductions, contre 23 pour ceux qui n'en ont pas subi. Il est clair que le système des réinductions est meilleur que le traitement continu (par le seul Purinethol, il est vrai) employé auparavant.

Depuis 1973, II malades entrés en rémission ont une médiane de survie inférieure (30 semaines) mais ce groupe comporte 4 malades perdus de vue. La figure IO montre clairement que si ceux-ci sont exclus, la médiane est d'au moins 56 semaines. Le rythme des réinductions adopté, plus rapproché, soutient donc favorablement la comparaison avec le précédent et l'essai mérite d'être poursuivi.

IV. 4. RESULTATS OBTENUS DANS LES L A M.

IV. 4. 1 - INDUCTION.

Le traitement d'induction proprement dit n'a pas changé pour les L A M entre 1967-1974. On peut donc regrouper les résultats des tableaux XVIII et XXIII, pour constater que la chimiothérapie quadruple a permis d'obtenir 33 rémissions pour 89 malades traités soit 37 %, et, si l'on

prend en compte les 53 malades traités plus de I5 jours, 62 %.

Ces résultats méritent d'être commentés en détail.

Nous avons rappelé dans notre partie bibliographique que, dans les années 60, 30 % était considéré comme un bon résultat thérapeutique. Avec l'introduction de l'Aracytine et de la Thioguanine, les auteurs arrivent à des résultats de l'ordre de 50 %, les meilleurs étant de 60 %.

La nécessité affirmée de passer par une phase d'hypoplasie médullaire, conduit à provoquer celle-ci le plus rapidement possible - quitte à accepter une mortalité élevée en début de traitement (I3) malgré un traitement symptomatique aussi rigoureux que possible.

Si le raisonnement appliqué aux L A L (cf IV. 3.I ci-dessus) est applicable aux L A M traitées par la chimiothérapie quadruple, il est possible d'obtenir des résultats analogues - sur le seul plan de l'efficacité du traitement spécifique - à ceux obtenus actuellement dans les Centres les mieux équipés. Un autre argument peut être tiré de la durée des rémissions, plus longue dans les L A M que dans les L A L, ce qui semble indiquer, en gros, que le temps de doublement est plus lent dans les premières que dans les secondes.

On notera que les bons résultats obtenus le sont dans la tranche d'âge allant de l'enfance à 30 ans (tableaux XX et XXI).

Trois rémissions seulement ont été obtenues chez 58 sujets plus âgés dont pourtant 23 avaient été traités plus de I5 jours. Dans la tranche d'âge de 30 ans et plus, le pourcentage de rémissions est donc très faible.

Deux hypothèses peuvent être déduites de ce qui précède :

I) au dessous de 30 ans, il est peut-être inutile de précipiter la phase d'hypoplasie médullaire; un traitement moins brutal que ceux actuellement pratiqués à l'étranger peut sans doute donner des résultats comparables

2) au dessus de 30 ans par contre, le même traitement quadruple associé donne des résultats très médiocres; d'autres drogues devraient sans doute être essayées.

Tester ces deux hypothèses est difficilement réalisable à Alger, où justement le traitement symptomatique est insuffisant. Elles méritent tout de même l'attention des thérapeutes.

IV. 4. 2 - PREMIERE REMISSION ET SURVIE.

Le nombre de malades dans chacune des séries est trop restreint pour se prêter à des comparaisons statistiques. Le fait le plus saillant pourrait être que la médiane de survie est meilleure au cours des L A M que des L A L, mais la différence n'est pas statistiquement significative (Test de rangs de WILCOXON).

IV. 5 - PREMIERS RESULTATS DEPUIS 1973.

Peut-on faire le point à partir des observations qui précèdent sur les résultats obtenus depuis 1973 ?

Il faut d'abord faire état de remarques d'ordre méthodologique. En premier lieu, le nombre de cas traités en 18 mois est petit et l'on peut en tirer au maximum des impressions - ce qui n'est pas négligeable, puisque les malades se confient aux thérapeutes qui doivent décider de ce qui leur convient le mieux. Ensuite, les comparaisons auxquelles nous nous sommes livrée n'ont pas été faites après tirage au sort des malades, ce qui restreint encore leur portée. Ces comparaisons sont pourtant nécessaires pour savoir si les modifications entreprises en 1973 valent la peine d'être poursuivies.

Le traitement d'induction qualruple associé parait être bénéfique aux malades atteints de L A L ; dans les conditions où il est appliqué, il est peut être supérieur à l'association Prednisone-Vincristine. Une plus longue série est nécessaire pour en être certain.

Ce même traitement d'induction parait, en l'absence de drogues plus évidemment efficaces, bénéfique aux sujets atteints de L A M âgés de moins de 30 ans. Au delà de cet âge, il n'est guère efficace et la question peut être légitimement posée de le modifier à l'avenir.

Le traitement d'entretien utilisant des réinductions une semaine sur trois (ou sur quatre) paraît être un progrès réel dans les cas des L A L, et sans doute des L A M. Le problème majeur à ce stade est celui de l'assiduité des malades. Le coût des traitements en lui-même n'étant plus en cause depuis l'instauration de la médecine gratuite en Algérie, c'est celui des déplacements (en temps, en argent et en manque à gagner) qui est sans doute le facteur principal des ruptures de traitement.

- - - - - - - - - - - - - - -

V. CONCLUSIONS

I. - A partir des travaux publiés sont examinées les tendances actuelles du traitement des leucémies aiguës.

2. - 285 cas ont été traités à la Clinique Hématologique du C.H.U. d'Alger entre janvier I967 et juin I974 : ces cas comportent I57 L A M (39 enfants , II8 adultes) et I28 L A L (7I enfants, 57 adultes). II3 rémissions ont été obtenues.

3. - Deux modalités thérapeutiques différentes ont été appliquées.

- de janvier I967 à décembre I972 : traitement double associé pour les L A L et quadruple associé pour les L A M jusqu'à la rémission; celle-ci comportait des réinductions assez espacées.

- de janvier I973 à juin I974, date à laquelle nous avons arrêté le recueil des données : traitement quadruple associé pour les L A L comme pour les L A M, poursuivi pendant I2 semaines; le traitement pendant la rémission comportant des réinductions rapprochées.

4. - Bien que les séries ne puissent être statistiquement comparées, par suite de l'insuffisance des effectifs dans la seconde, des tendances se dessinent qu'on peut ainsi résumer :

- légère amélioration des résultats obtenus dans les L A L (induction)
- résultats honorables dans les L A M âgés de moins de 30 ans; nettement médiocres au dessus de cet âge.
- trop nombreux abandons du traitement d'entretien; celui-ci semble être rendu plus efficace avec le rapprochement des réinductions.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

B I B L I O G R A P H I E

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

1 - BAGRICHE (M.) (1972) :

Traitement symptomatique des leucémies aiguës
Thèse, médecine, Alger.

2 - BENLATRACHE (K)(1969) :

Contribution à l'étude des L A observées en Algérie.
Thèse, médecine, Alger.

3 - BERNARD (J.), and BOIRON (M.) (1970) :

Current status : traetment of acute leukemia
Seminars in Hemat., 7 : 497

4 - BERNARD (J.), JACQUILLAT (C.), and WEIL (M.) (1972) :
Traetment of the acute leukemia
Seminars in hemat., 2 : 181

5 - BODEY (G.P.), FREIREICH (E.J.), MONTO (R.W.), and
HEWLETT (J.S.) (1969) :
Cytosine arahinoside trerapy for acute leukemia in adults
Cancer Chemother. Rep, 53 : 59

6 - BODEY (G.P.), and COLTMAN (C.A.) (1972) :
Arabinosyl cytosine (ara-c) vs. combination chemotherapy
(COAP) for adult acute leukemia
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 13 : 107

7 - BUSSEL (A.) (1971) :
Trans fusions de leucocytes au cours des aplasies après chimiothérapie antileucémique.
Actual. Hemat., 5, 169.

8 - CLARKSON (B.D.) (1971) :
Treatment of acute myeloblastic leukemia.
In Proceedingus of V International Symposium on comparative leukemia Research, Padura in press.

9 - COMSTOCK (E.W.), LIVESAY (V.T.) and WEBSTER (R.G.)(1971):
Leukemia and BCG. A controlled trial. Lancet, 2, 1062.

10 - CROWTHER (D.), BATEMAN (C.J.T.), VARTAN (C.P.), WHITEHOUSE (J.M.A.), MALPAS (J.S.), HAMILTON FAIRLEY (G.), and SCOTT (R.B.) (1970) :
Combination chemotherapy using L-aspa-naginase, dauno-rubicin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia .
Brit. Med. J., 4; 513.

11 - DAVIGNON (L.), LEMONDE (P.), St-PIERRE (J.), and FRAPPIER (A.) (1971) :
B.C.G. vaccination and leukemia mortality.
(LETTER) Lancet, 1, 80.

12 - DOWLING (M.D.), GEE (T.S.), LEE (B.J.), CLARKSON (B.D.) and BURCHENEL (J.H.) (1972) :
TREATMENT of acute non-lymphoblastic leukemia with arahi-nosyl cytosine (ara-c) and 6-thioguanine (T G) every 12 hours.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 13, 21.

13 - DREYFUS (1974)

14 - ELLISON (R.R.) (1973) :
Acute myelocytic leukemia in Cancer Medicine (HOLLAND(J.F.) and FREI, III (EJ) 1vol. (LEA and Febiger,edit,Philadelphia) p. 1227-1270.

15 - ELLISON (R.R.), HOLLAND (J.F.), WEIL (M.), JACQUILLAT (C.), BOIRON (M.), BERNARD (J.), SAWITSKY (A.), ROSNER (F.), GUSSOFF, HAYES (F.M.), BLOM (J.), LEONE (L.A.) MAURANI (F.) KYLE (R.), HUTCHISON (J.I.), FORCIER (R.J.) and MOON (J.H.) (1968).
Arabinosyl cytosine : a iseful agent in the treatment of acute leukemia in adults. Blood, 32, 507.

16 - FREI (E.) III, and Freireich (E.J.) (1965) :
Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia.
Advances Chemother, 2, 269.

17 - FREIREICH (E.J.), BODEY (G.P.), HART (S.), RODRIGUEZ(V.), WITECAR (J.P.), and FREI (E.) III (1970) :
Remission induction in adults with acute myelogenous leukemia.
Recent Rusults in Cancer Research, 30, 85. Springer - Verlag.

18 - FREIREICH (E.J.), HEMERSON (E.S.), KAROW (W.R.) and FREI (E.) III (1968)
The treatment of acute leukemia considered with respect to population kinetics. In the proliferation and speead of neoplastics cells.
Baltimor, Williams and Wilkirs p, 441.

19 - FREIREICH (E.J.),KARON (M.) and FREI (E.) III :(1964) :
Combined chemotherapy (VAMP) in the treatment of acute leukemia in children.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 5, 20.

20 - GAVOSTO (F.), GABUTTI (V.), MASERA (P.) and PILERI(A.) (1970)
The problem of anaemia in the acute leukemias. Kinetic Study -- Europ. J. Cancer, 6, 33.

21 - GEE (T.S.), YU (K.P.), and CLARKSON (B.D.) (1969)
Treatment of adult acute leukemia with arabinosyl cytosine and thioguanine . Cancer , 23, 1019.

22 - GOLDIN (A.), SAMBERG (J.S.), HENDERSON (E.S.) NEWMAN (J.W.) FREI (E.) III and HOLLAND (J.F.) (1971) :
The chemotherapy of human and animal acute leukemia
Cancer chemother. Rep. 55, 309.

23 - HARRISON (T.R.) (1972)
Principes de médecine interne
2 vol (Flammarion , edit. , Paris)

24 - HART (J.S.), TRUJILLO (J.M.), FREIREICH (E.J.) GEORGE (S.L.) and FREI (E.) III (1971)
Cytogenetic studies and clinical correlates in adults with acute leukemia
Ann. Int. Med., 75 - 353.

25 - HENDERSON (E.S.) (1970)
Acute lymphocytic leukemia in Cancer Medicine (HOLLAND J.J.) and FREI, III (E.) 1 vol. (LEA and Febiger, edit, Philadelphia) p. 1187 - 1196.

26 - HENDERSON (E.S.) (1969) :
Treatment of acute leukemia
Seminars Hematol., 6, 271.

27 - HENDERSON (E.S.) and GOLDSTEIN (I.A.) (1971) :
Platelets in leukemia
In the Platelet : Edited by BRINKHANS (K.M.), SHERMER (R.W.) and MOSTOFI (F.K.).
Baltimore, Williams and Wilkins, p. 315

28 - MERSH (E.K.), WHITECAR (J.P.R.), Mc. CREDIE (K.B.) BODEY (G.P.R.) and FREIREICH (E.J.), (1971) :
Chemotherapy, immunocompetance, immunosuppression ans progress in acute leukemia.
New Eng. J.Med, 285 - 1211 .

29 - HOLLAND (J.F.) and Glidwell (O.) (1970) :
Complementary chemotherapy in acute leukemia.
Recents Results in Cancer Res, 30 - 95

30 - HOLLAND (J.F.) and GLI WELL (O.), (1970) :
Progress in chemotherapy of acute leukemia in advances in the treatment of acute (blastic) leukemia.
Edited by LATHE (G.); BERLIN, HEIDELBERG, NEW-YORK, SPRINGER - VERLAG.

31 - JACQUILLAT et Coll. (1970)
Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës. A propos de 65 observations de leucémies aiguës dont la durée a dépassé 4 ans.
Press med., 78, 251.

32 - KRIVIT (W.), GILCHRIST (G.) and BEARTY (E.C.) (1970): The need for chemotherapy after prolonged complete remission in acute leukemia of childhood, J.Pediat., 76,138.

33 - LAMPKIN, Mc WILLIAMS (N.B.) et NAVER (A.M.) (1971) : Dose dependent Vincristine effects. Clin. Res., 19, 494.

34 - LEIKEN (S.), BRUBAKER (C.), HARTMANN (J.), MURPHY(M.L) and WOLF (J.) (1969) : The use of combination therapy in leukemia remission Cancer, 22, 427.

35 - MARDINAY (M.R.), BLOCK (J.B.) and SERPICK (A.A.) (1969) : Immunotherapy for leukemia : quantitative aspects and adjuvant relationships to chemotherap. Rep.,53,3

36 - MATHE (G.), AMIEL (T.L.), SCHWARTZENBERG (L.) SCHEIDER (M.), CATTAN (A.), HAYAT (M.), DEVASSAL (F.) and SCHLUMBERGER (J.R.) (1970) Strategy of the treatment of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy - Recent Results in Cancer Res., 30, 109.

37 - MATHE (G.), AMIEL (J.C.), SCHWARTZENBERG (L.), CATTAN (A.), SCHNEIDER (M.), VRIES (M.J.),TUBIANA(M.) LALANNE (C.), DINET (J.L.), PAPIERNIK (M.), SEMAN(G.), MATSUKURA (M.) MERY (A.M.), SCHARZMANN V. and FLAISLER (A.), (1965) Succesoful allogenic hone marrow transplantation in man : Chimerisin induced specific tolerance and possible antileukemia effects - BLOOD 25, 179.

38 - Mc CREDIE (K.B.), WHITECAR (J.P.), BURGESS (M.A.) and FREIREICH (E.J.) (1972)
Comparative study of POMP versus COAP (CVC) in remission induction and maintenance of adults acute leukemia (ALL). Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res. 13, 101.

39 - MESSERSHMITT (J.), COLONNA (P.), HAMLAOUI (R.M.) BELKHODJA (A.) et TIMSIT (G.) (1971) :
Les leucémies aiguës en Algérie. Etude de 148 cas. Nouv. Rev. Franç. Hémat., 11, 109 - 118.

40 - OULD - AOUDIA (A.P.) (1970)
Premier bilan de la méthode de réinduction systématique dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës. Thèse, médecine, Alger.

41 - PINKEL (D.), HERNANDEZ (K.), BORELLA (L.), HALTON (C.) AUR (R.), SAMY (G.), and PRATT (C.) (1971) :
Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia.
Cancer 27, 247.

42 - SIMONE (J.V.), and AUR (R.) (1971) :
Cessation of therapy during remission of acute leukemia Amer. Soc. Hemat.
Abstracts of Fourteenth Annual Meeting Abstract 186, p. 91.

43 - SKURKOVICH (S.V.), MAKHONOVA (L.A.), REZNICHENKO (F.M.) and CHERVONSKIT (G.L.) (1967) :
Treatment of children suffening from acute leukemia by passive cyclic immunization with autoplasma and auto leukocytes obtained during remission.
Probl. Gemat. 12, 18.

44 - SPIERS (A.S.P.), (1972) :
Chemotherapy of acute leukemia.
Clinics in Hematology , 1, 127.

45 - SULLIVAN (M.P.), TIVEY (H.), HAGGARD (M.E.), DONALDSON (M.H.) and KRALL (J.), (1970) :
Comparison of the prolongation of remission in meningeal leukemia with maintenance intrathecal methotrexate (I T MTX) and intravenous bis-nitrosourea (BCNU)
Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res;, 11, 17.

46 - TANNOUS - TANNOUS (S.) (1972) :
La polychimiothérapie des leucémies aiguës. Résultats observés à Alger - 1967 - 1972. (132 observations°
Thèse, médecine, Alger.

47 - WHITECAR (J.P.), BOREY (G.P.) and FREIREICH (E.J.), (1970).
Combination chemotherapy (COAP) of adult acute leukemia.
Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 11, 83.

44 - STIERS (J.S.P.), (1972) :
Chemotherapy of acute leukemia.
Clinics in Hematology 1, 127.

45 - SULLIVAN (J.F.), TIVEY (H.), HAGGARD (M.E.), DONALDSON (M.H.) and KRALL (J.), (1970) :
Comparison of the prolongation of remission in myeloid leukemia with maintenance intrathecal methotrexate (I T , TX) and intravenous bis-nitrosourea (BCNU).
Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 11, 17.

46 - TAMMOUS - TAMMOUS (S.) (1972) :
La polychimiothérapie des leucémies aiguës. Résultats observés à Liège - 1967 - 1972. (1.2 observations).
Thèse, médecine, Liège.

47 - WHITCOMB (J.P.), BOSLEY (G.P.) and FREIREICH (E.J.), (1970).
Combination chemotherapy (COAP) of adult acute leukemia.
Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 11, 85.